



UNIVERSIDADE TÉCNICA DE LISBOA  
Faculdade de Medicina Veterinária

NEOPLASIAS MAMÁRIAS EM CADELAS E GATAS

DOCUMENTO DEFINITIVO

RITA MAFALDA MARQUES DE OLIVEIRA PINTO

CONSTITUIÇÃO DO JÚRI:

Doutora Maria Isabel Neto da Cunha Fonseca

Doutor Virgílio da Silva Almeida

Doutor Jorge Manuel de Jesus Correia

Dra. Ana Paula da Conceição Abreu Amaral

ORIENTADOR

Dra. Ana Paula Abreu

CO-ORIENTADOR

Doutor Virgílio da Silva Almeida

2009

LISBOA

---



UNIVERSIDADE TÉCNICA DE LISBOA  
Faculdade de Medicina Veterinária

NEOPLASIAS MAMÁRIAS EM CADELAS E GATAS

DOCUMENTO DEFINITIVO

RITA MAFALDA MARQUES DE OLIVEIRA PINTO

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA VETERINÁRIA

CONSTITUIÇÃO DO JÚRI:

Doutora Maria Isabel Neto da Cunha Fonseca

Doutor Virgílio da Silva Almeida

Doutor Jorge Manuel de Jesus Correia

Dra. Ana Paula da Conceição Abreu Amaral

ORIENTADOR

Dra. Ana Paula Abreu

CO-ORIENTADOR

Doutor Virgílio da Silva Almeida

2009

LISBOA

---

Ao *Cocas*,  
O companheiro e grande motivador do meu interesse  
e admiração pelo paciente oncológico

## **AGRADECIMENTOS**

Em primeiro lugar quero agradecer aos meus pais, Maria Júlia Pinto e Luís Pinto, aos meus avós, Maria da Glória Pinto e Eugénio Pinto e à minha irmã, Ana Júlia Pinto, pela força, apoio e orientação, dispendidos ao longo dos seis anos do curso de Medicina Veterinária e, principalmente, neste último ano de estágio. Agradeço, particularmente, a paciência e amizade demonstrada durante a realização desta dissertação. Um obrigado muito especial à minha irmã por me ter apoiado incondicionalmente todos os dias e por me ter orientado e auxiliado neste trabalho.

Agradeço ao meu co-orientador de estágio, o Professor Doutor Virgílio Almeida, pelo tempo dispendido, ensinamentos e orientação, permitindo a elaboração deste trabalho de um modo mais correcto e científico, não esquecendo a amizade e apoio conferido ao longo de todo o processo.

Agradeço à Dra. Ana Paula Abreu por ter disponibilizado as instalações do Hospital Veterinário de Almada para a realização do meu estágio curricular e por todos os ensinamentos que me conferiu ao longo do mesmo.

Um obrigado especial a todo o corpo clínico, auxiliares e recepcionistas do Hospital Veterinário de Almada, pela amizade e conhecimentos transmitidos ao longo do estágio curricular.

Agradeço ao Dr. Vítor Alves pelo apoio, disponibilidade e conhecimentos conferidos ao longo dos últimos doze anos.

Agradeço aos meus amigos, Ana Santos, Bruno Nunes, Inês Gomes e Sofia Domingues, pela amizade e apoio demonstrados durante todos estes anos e pela ajuda na realização deste trabalho.

Agradeço ao Dr. Todd O. Johnson pelas informações prestadas sobre carcinomas inflamatórios mamários.

Não podia deixar de agradecer também à Lua e ao Zorba, por tornarem os meus dias mais felizes.

## **RESUMO E PALAVRAS-CHAVE**

### **NEOPLASIAS MAMÁRIAS EM CADELAS E GATAS**

O estudo das neoplasias mamárias tem um elevado interesse clínico e científico pois além de constituírem uma das neoplasias mais frequentes nas cadelas e nas gatas, muitos dos resultados obtidos são extrapoláveis para a espécie humana.

A presente dissertação teve como objectivo caracterizar uma amostra de cadelas e gatas com neoplasias mamárias, apresentadas à consulta no ano de 2008, no Hospital Veterinário de Almada. De seguida procedeu-se à análise estatística da amostra populacional, de modo a descrever os animais afectados e a relacionar as características morfológicas e histopatológicas recolhidas com a informação presente nas referências bibliográficas pesquisadas.

A caracterização foi feita com base na espécie, raça, idade, apresentação clínica, factores ambientais, classificação histológica, metastização regional e à distância e na sobrevivência após mastectomia.

Na amostra investigada foram identificadas 19 neoplasias mamárias: 13 em cadelas; 6 em gatas.

Este estudo identificou os tumores mamários como as neoplasias mais comuns ( $\approx 50\%$ ) em ambas as espécies e calculou uma prevalência de 4 tumores mamários em cada 100 fêmeas em risco, quer em cadelas quer em gatas da amostra populacional estudada.

O incentivo à castração precoce das fêmeas e à sensibilização dos proprietários para os riscos envolvidos e para as possibilidades terapêuticas desta patologia são fundamentais e urgentes.

### **PALAVRAS-CHAVE:**

NEOPLASIAS MAMÁRIAS EM CADELAS; NEOPLASIAS MAMÁRIAS EM GATAS; APRESENTAÇÃO CLÍNICA; CLASSIFICAÇÃO HISTOLÓGICA; MASTECTOMIA; OVARIOHISTERECTOMIA PRECOCE.

## **ABSTRACT AND KEYWORDS**

### **MAMMARY NEOPLASIAS IN BITCHES AND QUEENS**

The study of mammary gland neoplasias has a high clinical and scientific interest, since it represents one of the most common neoplasias in bitches and queens. Moreover many results can be extrapolated to the human species.

The aim of this dissertation was to characterize a sample of bitches and queens with mammary tumours, presented to consultation in 2008 at the Hospital Veterinário de Almada. A statistic analysis was done to describe the affected animals and to compare the tumour's morphological and histological characteristics with published information

The characterization of the sample was made for species, breed, age, clinical presentation, environmental factors, histological classification, regional and distant metastasis and post mastectomy survival.

Nineteen mammary gland neoplasias were identified: 13 in bitches; 6 in queens.

This study found that the mammary gland tumours were the most common neoplasias ( $\approx 50\%$ ) in both species. A similar annual prevalence of 4 per 100 females in risk, either for bitches or for queens was estimated on the studied sample.

The incentive for early neutering the females and owners education about the risks involved and the treatment potential are essential and a pressing need.

### **KEYWORDS:**

MAMMARY NEOPLASIAS IN BITCHES; MAMMARY NEOPLASIAS IN QUEENS; CLINICAL PRESENTATION; HISTOLOGICAL CLASSIFICATION; MASTECTOMY; EARLY OVARYHISTERECTOMY.

# ÍNDICE

<b>1. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA .....</b>	<b>1</b>
1.1 Introdução .....	1
1.2 Etiologia .....	3
1.2.1 Factores Endócrinos .....	3
1.2.2 Factores Genéticos .....	7
1.2.3 Outros Factores.....	9
1.3 Apresentação Clínica.....	11
1.4 Diagnóstico .....	15
1.6 Tratamento .....	26
1.6.1 Cirurgia.....	26
1.6.2 Quimioterapia.....	31
1.6.3 Radioterapia.....	33
1.6.4 Imunoterapia .....	33
1.6.5 Hormonoterapia.....	34
1.6.5 Terapias adjuvantes .....	35
1.7 Prognóstico.....	37
1.8 Estudos em curso .....	44
<b>2. ESTUDO-DE-CASO .....</b>	<b>46</b>
2.1 Objectivos .....	46
2.2 Material e métodos .....	46
2.3 Resultados .....	50
2.4 Discussão de Resultados .....	62
2.5 Conclusões .....	71
<b>3. BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>74</b>
<b>4. ANEXOS.....</b>	<b>79</b>
Anexo 1 - Diferenciação microscópica de lesões malignas e benignas da glândula mamária.....	79
Anexo 2 – Caracterização dos canídeos e felídeos presentes na base de dados do Hospital Veterinário de Almada que se apresentaram à consulta em 2008 .....	80
Anexo 4 - Valores de referência para as análises sanguíneas felinas.....	84
Anexo 5 – Caracterização da amostra de cadelas e gatas com neoplasias mamárias no Hospital Veterinário de Almada.....	85

## ÍNDICE DE DIAGRAMAS

Diagrama 1 – Classificação Histológica de Tumores Mamários do Cão definida pela OMS.	21
Diagrama 2 – Classificação Histológica de Tumores Mamários do Gato, definida pela OMS	22
Diagrama 3 – Pesquisa realizada no software “Wquercus”	47
Diagrama 4 – Apresentação clínica e recidivas das cadelas e gatas com neoplasias mamárias	53

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 – Metástases pulmonares de carcinoma mamário	2
Figura 2 – Unidade terminal ducto-lobular de um alvéolo mamário	6
Figura 3 – Classificação das glândulas mamárias caninas	11
Figura 4 – Neoplasia mamária de aspecto tipicamente maligno	12
Figura 5 – Classificação das glândulas mamárias felinas	13
Figura 6 – Canídeo com carcinoma inflamatório da glândula mamária	14
Figura 7 – Metástases pulmonares de carcinoma mamário	16
Figura 8 – Observação citológica de um carcinoma mamário canino	17
Figura 9 – Remoção em bloco de nódulos mamários e fâscias adjacentes	26
Figura 10 – Sistema de drenagem linfática das glândulas mamárias caninas	28
Figura 11 – Diferenças anatômicas entre a mastectomia regional e a mastectomia unilateral	29
Figura 12 – Padrão pulmonar misto numa cadela com condrossarcoma mamário	60

## ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1 – Distribuição dos tumores em cadelas	50
Gráfico 2 – Distribuição dos tumores em gatas	51
Gráfico 3 – Número de neoplasias mamárias diagnosticadas em função do seu tipo nas espécies felina e canina	58
Gráfico 4 – Distribuição da população canina e da população felina face ao tipo histológico de tumor mamário identificado	59

## ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 - Sistema de Classificação TNM para neoplasias mamárias de animais domésticos	24
Tabela 2 – Sistema de Estadiamento de neoplasias mamárias de animais domésticos	25
Tabela 3 – Estudos de factores de prognóstico para as neoplasias mamárias de canídeos	37
Tabela 4 – Sistema de classificação do grau histológico de malignidade da neoplasias mamárias	39
Tabela 5 – Distribuição dos tipos de tumores nas espécies canina e felina	50
Tabela 6 - Caracterização etária das cadelas e gatas com tumores mamários	52
Tabela 7 – Patologia concomitante aos casos de tumores mamários diagnosticados em 2008	56
Tabela 8 – Número de tipos de tumores mamários diagnosticados por animal nos canídeos e nos felídeos	57



## LISTA DE SIGLAS

A1 – Primeira glândula mamária abdominal  
A2 – Segunda glândula mamária abdominal  
ADN – Ácido Desoxirribonucleico  
AgNORs – Regiões Organizadoras Nucleolares Argirofílicas  
AINEs – Anti-inflamatórios não esteróides  
ALT – Alanina aminotransferase  
BCG – Bacilo Calmette-Guérin  
BCL-2 – *B-cell lymphoma/leukemia gene 2*  
BCL-XI – *B-cell lymphoma extra large*  
Bid – Dose dupla diária  
BRCA1 – *Breast Cancer type 1*  
BRCA2 – *Breast Cancer type 2*  
Cl<sup>-</sup> - Cloro  
cm – centímetro  
COX -2 – Cicloxigenase 2  
FeLV – Vírus da Leucemia felina  
GH – Hormona do Crescimento  
HER2 – *Human Epidermal growth factor Receptor - type 2*  
I1 – Primeira glândula mamária inguinal  
IC – Intervalo de Confiança  
IGF-I – Factor de Crescimento semelhante à Insulina  
IGF-II – Factor de Crescimento semelhante à Insulina  
IM – Intramuscular  
IV – Intravenoso  
K<sup>+</sup> - Potássio  
Kg - Kilograma  
m<sup>2</sup> – metro quadrado  
MDP – Muramil dipéptido  
mg - miligrama  
MMP – Metaloproteinases  
MTP-PE - Muramil tripéptido fosfatidiletanolamina  
Na<sup>+</sup> - Sódio  
OMS – Organização Mundial de Saúde  
OVH – Ovariohisterectomia  
PAAF – Punção aspirativa com agulha fina  
PCNA – Antígeno Nuclear de Proliferação Celular  
PMS – Períodos médios de sobrevivência  
PO – *per os*  
RLX-2 – Relaxina 2  
RR – Risco Relativo  
Sid – Dose única diária  
T1 – Primeira glândula mamária torácica  
T2 – Segunda glândula mamária torácica  
TNM – *Tumor-Node-Metastasis*  
TR – Taxas de Recorrência (TR)  
UTDL – Unidades terminais ducto-lobulares  
VEGF - Factor de Crescimento do endotélio vascular  
VSSO – *Veterinary Society of Surgical Oncology*

# 1. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

## 1.1 Introdução

### CANÍDEOS

Os tumores mamários são as neoplasias mais comuns das cadelas, constituindo cerca de 50% do total de neoplasias desta espécie e afectando apenas um macho por cada noventa e nove fêmeas (Guim, Gamba, Mendes, Fernandes, & Bonel-Raposo, 2007; Lana, Rutteman, & Withrow, 2007; Misdrop, 2002; Rutteman & Kirpensteijn, 2003).

Um estudo levado a cabo no Reino Unido (Dobson, Samuel, Milstein, Rogers, & Wood, 2002), sob uma amostra de 130.684 canídeos, reportou uma incidência anual de 205 casos por cada 100.000 animais. Mais recentemente, na Suécia, foi estudada uma amostra de 80.000 cadelas, tendo-se calculado uma incidência anual de 111 casos de tumores mamários por cada 10.000 animais (Egenvall et al., 2005). Estas variações na incidência de neoplasias mamárias parecem resultar, não só da esperança média de vida da população canina na região estudada, mas também, e principalmente, da prática da ovariectomia (OVH) nas cadelas jovens e da frequência de utilização de contraceptivos para controlar o ciclo éstrico (Lana et al., 2007; Rutteman & Kirpensteijn, 2003). Segundo Lana et al. (2007) este é um procedimento comum nos Estados Unidos da América, mas ainda por generalizar em alguns países europeus. Rutteman e Kirpensteijn (2003) referem dois estudos em que a incidência de tumores mamários em cadelas inteiras (não ovariectomizadas) se encontra entre os 2,5% e os 25%.

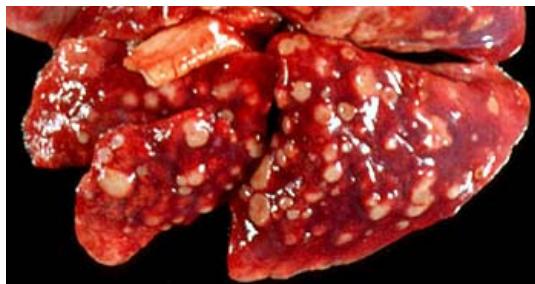
Salvaguardando a grande diversidade de estudos existentes, calcula-se que a percentagem de neoplasias mamárias malignas represente 30% a 60% de todos os tumores deste tipo (Misdrop, 2002; Misdrop, Else, Hellmén, & Lipscomb, 1999). A quantificação da incidência de tumores malignos é condicionada pelo facto de os animais com nódulos mamários indolentes e de pequenas dimensões (tipicamente benignos) serem poucas vezes levados à consulta por essa razão e/ou raramente sujeitos a extirpação cirúrgica, aumentando, desse modo, a proporção de neoplasias malignas que chegam aos laboratórios histopatológicos (Misdrop, 2002; Rutteman & Kirpensteijn, 2003).

Tal como na generalidade das neoplasias, a probabilidade de desenvolvimento de tumores mamários aumenta com a idade do animal, situando-se a idade média de manifestação tumoral, nas cadelas, entre os 10 e os 11 anos (Lana et al., 2007). Egenvall et al. (2005) verificaram uma incidência de 1% aos seis anos de idade, 6% aos oito anos de idade e 13% aos 10 anos de idade.

A metastização neoplásica classifica-se como: (1) regional (nos linfonodos regionais) ou (2) à distância (ocorrendo por via linfática ou sanguínea). A metastização à distância tem tendência a ocorrer primeiramente a nível pulmonar (principalmente nos tumores nas

glândulas mamárias mais caudais), podendo depois surgir ao nível dos linfonodos pré-escapulares, esternais ou inguinais profundos e/ou a nível hepático, renal e, menos frequentemente, ósseo, cardíaco ou na pele (Lana et al., 2007; Rutteman & Kirpensteijn, 2003; VSSO, 2008a). A Figura 1 mostra o aspecto macroscópico de um pulmão com metástases de carcinoma mamário canino.

**Figura 1 – Metástases pulmonares de carcinoma mamário**



Fonte: <http://www.vet.uga.edu/vpp/clerk/mccarthy/index.php>

## FELÍDEOS

Os tumores mamários são a terceira neoplasia mais comum nos felídeos (10% a 12%), logo a seguir aos tumores hematopoiéticos e da pele, constituindo cerca de 17% das neoplasias das gatas (Fan, 2007; Lana et al., 2007; Misdrop, 2002; Rutteman & Kirpensteijn, 2003). Os machos também são afectados mas em muito menor escala, compreendendo 1% a 5% do total dos tumores (Lana et al., 2007). A incidência desta patologia nas gatas, tal como referido já para as cadelas, é difícil de determinar. Misdrop (2002) refere a existência de uma incidência anual de 25,4 casos por cada 100.000 gatas inteiras.

Apesar da incidência deste tipo de tumor na espécie felina ser inferior a metade da incidência na espécie canina, a percentagem de neoplasias malignas é muito superior, estimando-se que cerca de 85% a 93% dos tumores mamários das gatas apresentem comportamento maligno (Lana et al., 2007). Por esta razão a metastização linfática é comum, tendo-se observado que mais de 80% das gatas com neoplasias mamárias malignas apresentam metástases em um ou mais dos seguintes órgãos: linfonodos, pulmões, pleura, fígado, diafragma, glândulas adrenais, rins e osso (Lana et al., 2007; VSSO, 2008b).

As neoplasias mamárias estão reportadas em felinos desde os 9 meses até aos 23 anos de idade, sendo a idade média de primeira apresentação os 10-12 anos (Lana et al., 2007; Rutteman & Kirpensteijn, 2003). No entanto, nos siameses, esta patologia parece ocorrer mais precocemente, verificando-se como idade média de aparecimento os 9 anos de vida (Lana et al., 2007).

## **1.2 Etiologia**

São vários os factores determinantes de doença associados a um aumento do risco de tumores mamários nos canídeos e felídeos. Porém, é importante esclarecer que a exposição a um ou mais destes factores não conduz, invariavelmente, ao desenvolvimento de neoplasias deste tipo em alguma fase da vida do animal, nem se pode postular que num animal com um tumor mamário que tenha estado exposto a determinado factor, tenha sido esse o agente causal do processo neoplásico (Moore, 2007).

### **1.2.1 Factores Endócrinos**

Os tumores mamários são um grupo de neoplasias típico do género feminino, surgindo nos machos frequentemente associados a distúrbios hormonais, tais como os tumores testiculares das células de Sertoli produtores de estrogénios (Misdrop, 2002). Também nas fêmeas, Klein (2007) refere que a patologia ginecológica, como os quistos ováricos e endometriais, as piómetras, os leiomiomas vaginais e os tumores da glândula mamária, surgem mais frequentemente em fêmeas de idade avançada não ovariectomizadas, uma vez que apresentam dependência hormonal.

Os efeitos da castração precoce das fêmeas têm sido alvo de inúmeros estudos, culminando no reconhecimento de que a OVH é o melhor método de prevenção do desenvolvimento de tumores mamários malignos (Lana et al., 2007; Rutteman & Kirpensteijn, 2003). É reportado que o risco de aparecimento deste tipo de neoplasias em cadelas esterilizadas antes do 1º cio é de apenas 0,0005 aumentando para 0,08 quando esterilizadas após o 1º cio e para 0,26 se a OVH for realizada depois do 2º cio (Lana et al., 2007). Gatas ovariectomizadas até aos 6 meses têm uma redução de até 91% no risco de desenvolverem neoplasias mamárias, enquanto as esterilizadas até um ano de idade sofrem uma redução de até 86% nesse risco (Lana et al., 2007). A ovariectomia de cadelas e gatas após este momento parece já não afectar o desenvolvimento de tumores mamários malignos. No entanto, parece haver uma redução no número de tumores mamários benignos mesmo quando a esterilização é realizada em idades mais tardias (Lana et al., 2007; Misdrop, 2002; Rutteman & Kirpensteijn, 2003).

O tecido mamário normal contém receptores para estrogénio e receptores para progesterona, em concentrações relativamente altas, reflectindo, deste modo, a sua dependência hormonal. Ao avaliar-se a presença destes receptores nos tecidos mamários tumorais (Lana et al., 2007) verificou-se que as neoplasias benignas mantêm elevados níveis de receptores para estrogénios, enquanto nos tumores malignos existe uma diminuição considerável dos estrogénios, apresentando-se cerca de metade dos canídeos e mais de metade dos felídeos sem qualquer tipo de receptor (Lana et al., 2007; Rutteman &

Kirpensteijn, 2003; VSSO, 2008b). Os receptores para progesterona parecem estar diminuídos nas neoplasias malignas em ambas as espécies, mantendo os felídeos alguns destes receptores nas neoplasias benignas (Lana et al., 2007; VSSO, 2008b). Um estudo questionou a associação referida (receptores/tumores mamários malignos) sugerindo que esta se deve à presença de tecido epitelial normal junto dos mesmos. De facto, constatou-se que os carcinomas com mistura de tecido normal são mais frequentemente positivos para a presença de receptores hormonais e em níveis muito superiores aos dos carcinomas “puros” (Misdrop, 2002). Os carcinomas mamários com maior diferenciação revelaram níveis mais elevados de receptores hormonais que os carcinomas mais indiferenciados, conhecidos pelo seu pior prognóstico (Misdrop, 2002). Um outro estudo investigou as metástases ganglionares e não detectou a presença de qualquer um destes receptores, nem no tumor primário nem nas metástases (Lana et al., 2007; Misdrop, 2002). Deste modo parece haver uma perda da dependência em estrogénio e progesterona nas neoplasias mamárias malignas, tornando-se estas mais agressivas e menos diferenciadas (Lana et al., 2007; Rutteman & Kirpensteijn, 2003). Apesar da evidência desta associação com estas hormonas sexuais femininas, não foi observada qualquer relação entre o risco de desenvolvimento de neoplasias mamárias e irregularidades nos ciclos éstricos (Misdrop, 2002).

A prolactina, por ser uma hormona importante no desenvolvimento da glândula mamária, foi também alvo de estudos comparativos dos seus níveis em cadelas portadoras de tumores mamários e em cadelas com glândulas mamárias histologicamente normais. Alguns destes trabalhos verificaram um aumento relevante dos níveis sanguíneos e tecidulares, de prolactina nas cadelas com neoplasias malignas face ao grupo de controlo (Lana et al., 2007). No entanto, outros autores não encontraram diferenças significativas entre os dois grupos (Misdrop, 2002; Rutteman & Kirpensteijn, 2003), estando, porém, presente em níveis sempre superiores aos níveis de prolactina do tecido mamário normal (Queiroga, 2005).

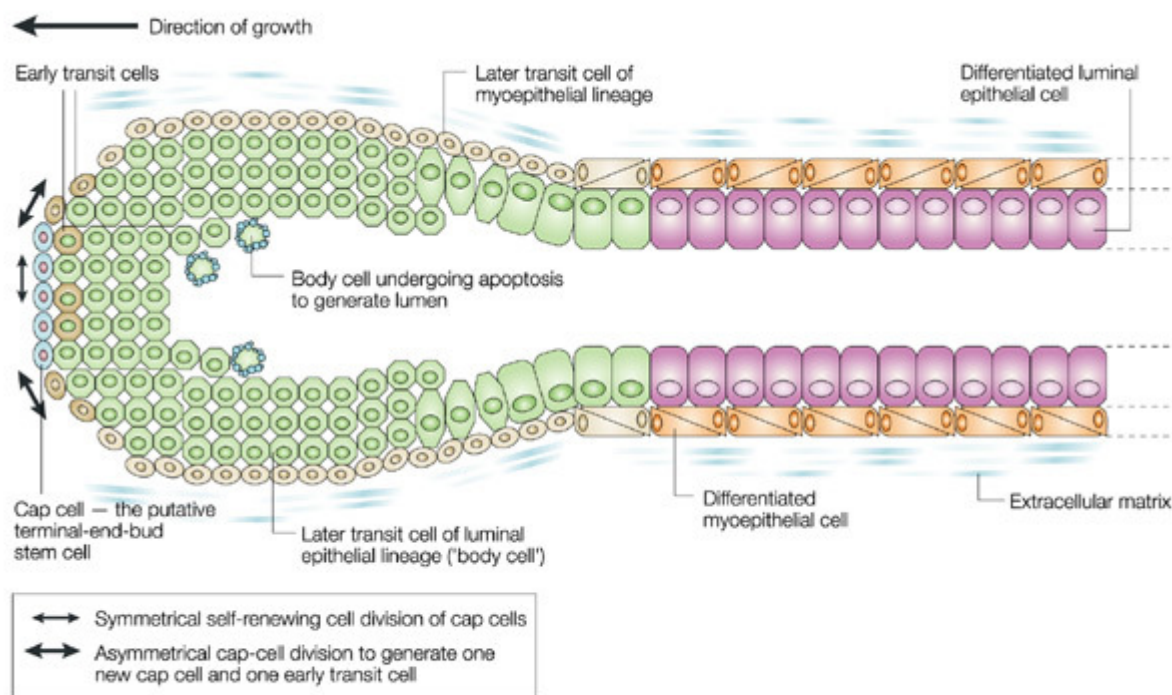
A utilização de contraceptivos em cadelas está generalizada um pouco por todo o mundo, porém nas gatas o mesmo ainda não acontece, existindo países em que os contraceptivos são proibidos como os Estados Unidos da América (Concannon & Verstegen, 2005). O efeito da administração de contraceptivos orais sobre o desenvolvimento de tumores mamários nas cadelas e nas gatas tem sido objecto de inúmeros estudos, dos quais se obtiveram, por vezes, resultados contraditórios (Lana et al., 2007). A contracepção com recurso à administração prolongada de estrogénios (estimulantes do crescimento ductal) não revelou qualquer efeito potenciador do desenvolvimento de neoplasias mamárias em ambas as espécies (Lana et al., 2007; Misdrop, 2002). Quando analisada a contracepção prolongada com recurso a progesterona ou a progestinas (estimulantes do crescimento lóbulo-alveolar), as cadelas revelaram apenas um aumento na incidência de tumores mamários benignos, enquanto as gatas demonstraram também um ligeiro aumento do risco de desenvolvimento de tumores mamários malignos (Lana et al., 2007; Misdrop, 2002). De

facto, o desenvolvimento de neoplasias mamárias malignas ocorreu, principalmente, nas fêmeas de ambas as espécies em que a contracepção foi feita recorrendo a altas doses (superiores às fisiológicas) de uma combinação de estrogénios e progestinas (Lana et al., 2007; Misdrop, 2002; Rutteman & Kirpensteijn, 2003). Um estudo em gatas revelou um aumento de até três vezes no risco relativo (RR) de desenvolvimento de neoplasias mamárias, tanto benignas quanto malignas, nas gatas sujeitas a esta combinação de hormonas (Lana et al., 2007; Rutteman & Kirpensteijn, 2003).

Outro efeito dos níveis elevados de progestinas (e progesterona) na cadela é o aumento da secreção da Hormona do Crescimento (GH), paralelamente à subida dos níveis séricos dos factores de crescimento semelhantes à insulina I e II (IGF-I e IGF-II, respectivamente). Devido ao papel estimulador da proliferação celular atribuído a estes factores de crescimento, tem-se vindo a investigar uma relação entre os níveis séricos dos mesmos e os processos de tumorigénese que desencadeiam o aparecimento dos tumores mamários. Para além disso, alguns tumores caninos revelaram a expressão de um gene que codifica a produção da hormona do crescimento, sugerindo uma possível independência na sua produção quando as neoplasias evoluem em termos de malignidade, deixando de estar dependentes das hormonas sexuais (Rutteman & Kirpensteijn, 2003). No entanto, até à data, ainda não foi possível evidenciar a existência desta associação (Lana et al., 2007). Nas gatas não foi observado um aumento da hormona do crescimento induzido pelas progestinas. No entanto, constatou-se a presença dessa elevação em algumas neoplasias malignas, provavelmente devido a uma produção independente semelhante à observada nas cadelas (Rutteman & Kirpensteijn, 2003).

A relaxina-2 (RLX-2) é uma hormona com reconhecidas funções no campo da remodelação do tecido de conexão, tendo sido, recentemente, associada a um papel carcinogénico nos tumores mamários humanos. Estudos revelaram que a RLX-2 é capaz de potenciar, *in vitro*, a invasão dos tecidos envolventes à glândula mamária, encontrando-se em concentrações plasmáticas elevadas nos casos de desenvolvimento metastático, relacionando-se, desse modo, com a diminuição da esperança média de vida das mulheres. Os mesmos efeitos têm vindo a ser pesquisados em cadelas, não se tendo encontrado, até à data, uma relação entre os níveis séricos de RLX-2 e a sua expressão nos tecidos tumorais (Lamp et al., 2008). Embora o papel desempenhado pelas hormonas no processo de carcinogénese não seja perfeitamente conhecido, vários autores defendem que as unidades terminais ducto-lobulares são os tecidos alvo da acção das mesmas (Misdrop, 2002). As unidades terminais ducto-lobulares (UTDL), tal como identificado na Figura 2, são constituídas por um nicho de células estaminais em replicação contínua, sendo, portanto, responsáveis pela contínua regeneração da glândula mamária.

**Figura 2 – Unidade terminal ducto-lobular de um alvéolo mamário**



Nature Reviews | Cancer

Fonte: [http://www.nature.com/nrc/journal/v3/n11/fig\\_tab/nrc1212\\_F2.html](http://www.nature.com/nrc/journal/v3/n11/fig_tab/nrc1212_F2.html)

Investigações neste âmbito estabeleceram como hipótese provável que a estimulação hormonal das células estaminais dos alvéolos mamários conduz a uma condição (ou lesão) pré-neoplásica, associada a aumento do risco de desenvolvimento tumoral (Misdrop, 2002). Estudos de microanatomia da glândula mamária canina revelaram a presença destas lesões pré-neoplásicas, sendo a mais comum os nódulos hiperplásicos alveolares, que se desenvolvem de modo crescente até atingirem grandes dimensões exibindo focos neoplásicos no seu interior (Misdrop, 2002). O carcinoma *in situ* é a lesão pré-maligna mais comum, pois apesar de ser constituído por células atípicas (característica de malignidade) não apresenta sinais de infiltração das membranas basais (característica de benignidade) (Rutteman & Kirpensteijn, 2003). No entanto, não é possível determinar a proporção de casos que irão evoluir para carcinomas invasivos, a proporção que permanecerá como carcinoma *in situ* nem a proporção que regredirá até desaparecer (Misdrop, 2002).

Ao contrário da espécie humana, nos canídeos e felídeos não foi encontrada qualquer associação entre a gestação e a lactação precoces e a diminuição do risco de desenvolvimento de neoplasias mamárias (Lana et al., 2007; Rutteman & Kirpensteijn, 2003).

### 1.2.2 Factores Genéticos

Até à data, vários estudos foram realizados com o objectivo de identificar uma associação entre a incidência de tumores mamários e as diferentes raças caninas e felinas. Misdrop (2002) identificou as cadelas de raça pura como estando sobre-representadas, face às de raça indeterminada, no grupo de animais com neoplasias deste tipo. Para além disso, algumas associações foram já propostas para os canídeos, tais como os Caniches, os Teckel e alguns Spaniel. Porém, nenhuma destas raças representou uma predisposição significativa e consistente nos diversos estudos (Lana et al., 2007; Rutteman & Kirpensteijn, 2003). Os canídeos da raça Pastor Alemão têm sido associados a um risco acrescido para as neoplasias mamárias malignas (Rutteman & Kirpensteijn, 2003). Noutra perspectiva, foi recentemente proposta uma relação entre a incidência de tumores mamários e o tamanho da raça canina (Itoh et al., 2005). Num estudo com base em 101 cadelas com tumores mamários, das quais 60 eram de raça pequena (peso inferior a 4Kg) e 41 eram de raça média a grande (peso entre 7,5Kg e 30,3Kg), Itoh et al. verificaram que em 25% das cadelas de raça pequena as neoplasias eram histologicamente malignas, enquanto nas de raça média a grande os tumores malignos afectavam 58% das fêmeas. Quanto às gatas, estudos epidemiológicos revelaram a existência de predisposição racial para o desenvolvimento desta neoplasia, uma vez que as raças Americano de pêlo curto e Siamês apresentaram maiores taxas de incidência que as restantes raças (Lana et al., 2007; Misdrop, 2002; Rutteman & Kirpensteijn, 2003). Em particular, os gatos siameses podem ter um risco relativo até duas vezes superior face às outras raças (Lana et al., 2007; Misdrop, 2002).

As mutações genéticas com capacidade para causar tumores ocorrem, mais comumente, nas células somáticas, podendo também ocorrer na linhagem germinal, originando, dessa forma, informação transmitida à descendência (Rassnick, 2007).

Ao longo dos anos têm-se desenvolvido inúmeros estudos com o objectivo de mapear genes cuja transcrição se traduza em alterações carcinogénicas (Lana et al., 2007). Os oncogenes são responsáveis pela codificação tanto de factores de crescimento como de receptores celulares para esses factores, promovendo, desse modo, divisão das células. No entanto, quando sobre-expressos, podem conduzir a uma divisão celular descontrolada (Misdrop, 2002). O oncogene HER2 (também designado c-neu ou c-erbB-2) é responsável pela expressão de receptores para factores de crescimento e foi objecto de vários estudos, por vezes com resultados discordantes. A hipótese mais aceite é a de que existe uma sobre-expressão do HER2 nos tumores mamários malignos, não se encontrando expresso nas neoplasias mamárias benignas (Lana et al., 2007; Rutteman & Kirpensteijn, 2003). Nas gatas este gene foi reportado como sobre-expresso em 59% dos animais com carcinomas mamários, associando-se, assim, a um menor período de sobrevivência (Lana et al., 2007).



O gene p53 tem reconhecidas propriedades supressoras tumorais e é o gene mais frequentemente mutado nos processos neoplásicos humanos. Nos tumores mamários caninos a incidência de mutação neste gene é variável de estudo para estudo: 17% em sessenta e nove carcinomas mamários (Lana et al., 2007); 15% a 30% (Rutteman & Kirpensteijn, 2003). Existem ainda autores que associam a presença desta mutação a um aumento do risco de recorrência e de morte devido à neoplasia (Lana et al., 2007). Um estudo deste gene verificou a perda de um alelo e a mutação noutra, em três de nove linhas celulares obtidas a partir de tecidos de tumores mamários caninos (Misdrop, 2002). Na espécie felina, as investigações não têm produzido resultados tão consistentes, não se confirmando a associação entre a malignidade das neoplasias mamárias e a mutação do gene p53 (Lana et al., 2007).

Também a mutação do gene supressor tumoral BRCA1 foi identificada nalguns casos de tumores mamários caninos mas necessitando ainda de um estudo aprofundado nesta espécie (Lana et al., 2007). Nos homens com tumores mamários, esta mutação ocorre no gene BRCA2. Nos estudos desenvolvidos com machos Cocker Spaniel, apenas num animal foi detectada a referida mutação (Ekenstedt, McNiel, & Mickelson, 2006).

A caveolina-1 tem também vindo a ser proposta como gene supressor tumoral, facto confirmado por um estudo que avaliou a sua presença em tecidos mamários normais e em tecidos neoplásicos. Neste último verificou-se uma diminuição da expressão da caveolina-1 nos tumores mamários face aos tecidos normais. No entanto desconhece-se o seu modo de acção (Zuccari et al., 2007).

As caspases são uma família de enzimas responsáveis pela coordenação do processo apoptótico das células, sendo a caspase-3 um dos seus membros mais importantes. Um estudo identificou um pequeno número de tumores mamários benignos e de carcinomas inflamatórios portadores de caspase-3 (1,3% e 2,3%, respectivamente), detectando, no entanto, uma maior expressão de caspase-3 nos carcinomas primários metastáticos (16,8%) e nas metástases pulmonares (12,2%). Esta disfunção apoptótica permite às células tumorais viverem durante mais tempo, contribuindo para a expansão neoplásica (Selmi, De Nardi, Daleck, Laufer Amorim, Rodaski, Hauer Piekarz, & Magalhães, 2007).

Um estudo das metilações do ADN como promotor do desenvolvimento tumoral em canídeos revelou que a metilação do gene supressor tumoral caderina-E estava presente quer em neoplasias mamárias benignas quer em malignas (Chuammitri, Gooding, Watts, Kisseberth, & Rush, 2006).

Rutteman e Kirpensteijn (2003) defendem a necessidade de existirem várias alterações genéticas antes de ocorrer a transformação de uma célula normal numa célula neoplásica.

A nível celular, os tecidos mamários neoplásicos malignos surgem, em 50% a 62% dos casos, com alterações (aumento ou diminuição) do conteúdo do ADN (aneuploidia). Também 15% a 25% dos tumores mamários benignos apresentaram aneuploidia, facto que

sugere uma possível progressão para a malignidade (Lana et al., 2007; Misdrop, 2002; Rutteman & Kirpensteijn, 2003). Associada à aneuploidia está também, muitas vezes, um aumento da fracção de células na fase S do ciclo de replicação celular, correlacionando-se ambos com um prognóstico reservado (Misdrop, 2002; Rutteman & Kirpensteijn, 2003).

### **1.2.3 Outros Factores**

Vários estudos revelaram um aumento do risco de desenvolvimento de tumores mamários malignos nos animais em que foram detectadas neoplasias benignas (Rutteman & Kirpensteijn, 2003).

A nutrição como factor etiológico de neoplasias mamárias é um campo recente de investigação. Até à data, vários estudos, principalmente em roedores, revelaram que dietas ricas em gorduras, alimentação exclusiva com dietas caseiras (em oposição a dietas comerciais) e a obesidade, aumentam o risco de desenvolvimento de tumores mamários (Lana et al., 2007; Rutteman & Kirpensteijn, 2003).

A obesidade na espécie humana é um factor de risco para o desenvolvimento de neoplasias mamárias pós-menopausa comprovado e associado a um prognóstico reservado (Cleary, 2007). O processo pelo qual a obesidade contribui para a carcinogénese é, ainda pouco claro, prefigurando-se o aumento da aromatase, da insulina e da IGF-1 como mais fortes candidatos (Cleary, 2007). Um estudo recente em ratinhos detectou um aumento da leptina sérica e uma diminuição da adiponectina, tendo-se colocado a hipótese destes factores, em conjunto, estimularem a proliferação das células neoplásicas e inibirem a sua apoptose (Cleary, 2007).

Um estudo realizado em Espanha, em cadelas inteiras, revelou que a obesidade aos doze meses de idade era um factor de risco para o desenvolvimento de tumores mamários (benignos ou malignos) (Lana et al., 2007; Rutteman & Kirpensteijn, 2003).

Estudos epidemiológicos realizados em humanos e ratinhos revelaram que a ingestão de compostos antioxidantes pode diminuir o risco de desenvolvimento de neoplasias mamárias, recomendando a introdução na dieta de frutas cítricas, frutas ricas em carotenóides (laranjas, dióspiros, tangerinas, entre outros) e vegetais crucíferos (couve, brócolos, couve-flor, entre outros) (Zhang & Hayek, 2006).

Dos estudos mais recentes salientamos a descoberta de um aumento na expressão de proteínas antiapoptóticas (bcl-2, bcl-Xl) e uma diminuição na expressão de proteínas proapoptóticas (Bax, caspase 8 e 3) nos tumores mamários caninos, factores que potenciam o desenvolvimento neoplásico (Lana et al., 2007).

As enzimas cicloxigenase-2 (COX-2) estão a ser estudadas devido ao seu possível papel como agentes carcinogénicos, pois são responsáveis pela libertação de prostaglandinas que participam na promoção da angiogénese e na inibição da apoptose (Morrison, 2007a). Um

estudo realizado em cadelas revelou a ausência de expressão das COX-2 em tecidos mamários normais, verificando, por outro lado, um aumento na sua expressão em 24% dos tumores mamários benignos e em 56% dos malignos, sugerindo o seu possível envolvimento como agente tumorigénico (Lana et al., 2007). Selmi et al. (2007) detectaram a presença de COX-2 em tecidos tumorais por imunorreatividade. Este estudo detectou positividade em 25% dos adenomas, 35% dos carcinomas inflamatórios, 70% dos carcinomas metastáticos primários e 68% das metástases pulmonares. Deste modo sugere-se um envolvimento das COX-2 na proliferação e no desenvolvimento das neoplasias, contribuindo para a progressão dos tumores mamários das cadelas (Selmi, De Nardi, Daleck, Laufer Amorim, Rodaski, Hauer Piekarz, & Werner, 2007). Na espécie felina também foram registados valores elevados das COX-2 em tumores mamários malignos.

Os estudos de vírus como agentes etiológicos de tumores mamários incidem essencialmente sobre o vírus da leucemia felina (FeLV) e o RD-114, ambos retrovirus que afectam os felinos. Tanto os tecidos glandulares normais como os das lesões mamárias benignas não revelaram a presença destes vírus. Pelo contrário, o FeLV foi detectado em 30,6% dos tumores malignos e o RD-114 em 55,5% (Misdrop, 2002).

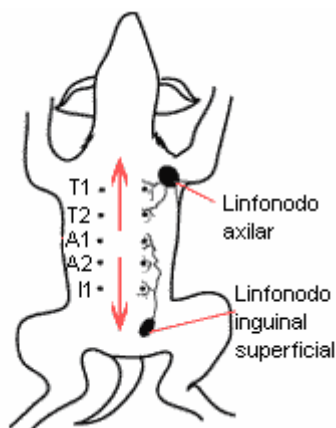
A irradiação de canídeos através de raios X não demonstrou qualquer efeito sobre a incidência de tumores mamários, num estudo realizado em Beagles. Porém, estes animais desenvolveram as neoplasias numa idade mais precoce (Misdrop, 2002).

## 1.3 Apresentação Clínica

### CANÍDEOS

Os tumores da glândula mamária da cadela surgem como nódulos associados ao mamilo ou, mais frequentemente, ao tecido glandular (Lana et al., 2007). Os canídeos possuem duas cadeias mamárias, esquerda e direita, cada uma delas com 5 glândulas (como esquematizado na Figura 3): duas torácicas (torácica cranial – T1; torácica caudal – T2), duas abdominais (abdominal cranial – A1; abdominal caudal – A2) e uma inguinal (I1), podendo qualquer uma delas ser sede de um ou mais tumores. 65% a 75% das neoplasias ocorrem nas glândulas mamárias A2 e I1, provavelmente por terem mais volume de tecido glandular que as restantes glândulas mamárias (Lana et al., 2007).

**Figura 3 – Classificação das glândulas mamárias caninas**



Adaptada de: <http://www.peteducation.com/article.cfm?c=2+2087&aid=460>

Cerca de 50% dos casos neoplásicos aparecem à consulta já como lesões múltiplas, não só devido à rapidez de progressão do tumor mas também devido ao atraso na apresentação dos animais à apreciação médico veterinária (Lana et al., 2007; Misdrop, 2002; Rutteman & Kirpensteijn, 2003).

Embora seja impossível estabelecer um diagnóstico de malignidade exclusivamente com base no aspecto macroscópico da neoplasia, existem algumas características que podem ser usadas como indicadores de um comportamento maligno: (1) o crescimento rápido, (2) as margens mal definidas, (3) a fixação à pele e aos tecidos adjacentes, (4) a ulceração e inflamação intensa, (5) a linfadenomegalia regional e (6) a dispneia (Lana et al., 2007; Misdrop et al., 1999; Rutteman & Kirpensteijn, 2003). A presença de um ou mais destes sinais indica um risco acrescido de se tratar de uma neoplasia maligna (Lana et al., 2007). No entanto, a sua ausência não garante a benignidade da lesão (Rutteman & Kirpensteijn, 2003). Do mesmo modo, o crescimento lento de lesões bem delimitadas sugere a presença de neoplasias benignas, hiperplasias ou displasias (Misdrop et al., 1999). A Figura 4

apresenta um canídeo da raça Caniche com uma neoplasia mamária com sinais indicadores de comportamento maligno.

**Figura 4 – Neoplasia mamária de aspecto tipicamente maligno**



Legenda: Neoplasia mamária constituída por diversos nódulos, dispersos por várias glândulas de ambas as cadeias mamárias, apresentando-se, o maior dos quais, aderido à pele e com ulceração da mesma.

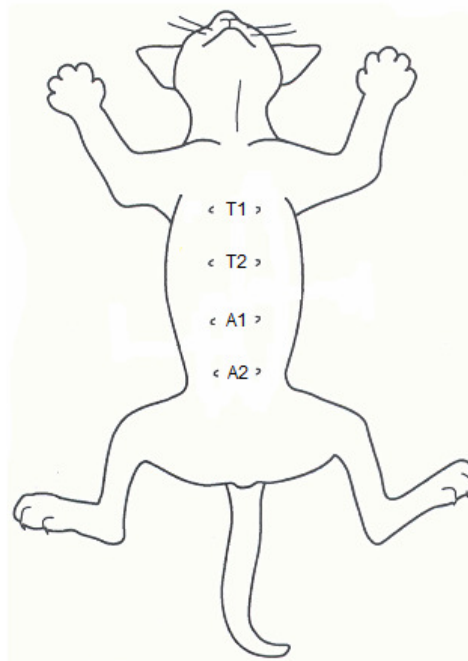
Fonte: [http://veterinaria-online.blogspot.com/2008\\_05\\_01\\_archive.html](http://veterinaria-online.blogspot.com/2008_05_01_archive.html)

Mais raramente pode surgir obstipação devido à compressão do cólon pelos linfonodos ilíacos internos, quando aumentados devido a infiltração metastática (Lana et al., 2007). A dermatite vesiculopustular pode surgir associada à metastização dos carcinomas mamários na pele (VSSO, 2008a). A febre, a caquexia, a anemia e as neuropatias periféricas foram reportadas como síndromes paraneoplásicas esporádicas das neoplasias mamárias (Morrison, 2007b; Sellon, 2008).

## FELÍDEOS

Os felinos possuem quatro pares de glândulas mamárias, dois torácicos (cranial – T1 e caudal – T2) e dois abdominais (cranial – A1 e caudal – A2). Qualquer uma das glândulas mamárias apresenta probabilidade idêntica de ser sede de um processo neoplásico (Lana et al., 2007). 40% dos casos têm várias glândulas envolvidas (Misdrop, 2002). A Figura 5 ilustra a classificação das glândulas mamárias felinas de acordo com a sua posição anatómica.

**Figura 5 – Classificação das glândulas mamárias felinas**



Adaptada de: Norsworthy, G. D., Crystal, M. A., Grace, S. F., Tilley, L. P. (2006). *The Feline Patient* (3th ed.). Oxford: Blackwell Science Ltd, Blackwell Publishing

Como já referido para as cadelas, também os tumores mamários já se encontram, geralmente, num estado avançado de desenvolvimento quando a gata é apresentada pela primeira vez à consulta (Lana et al., 2007). As neoplasias de comportamento mais agressivo ou de grandes dimensões têm uma elevada tendência para aderir à pele e/ou à parede abdominal e para ulcerar: 25% dos animais apresentam massas ulceradas (Lana et al., 2007; Rutteman & Kirpensteijn, 2003). Se houver envolvimento dos mamilos estes podem apresentar vermelhidão, edema, e um exsudado de cor amarela mais ou menos escura (Lana et al., 2007).

Devido ao frequente desenvolvimento metastático deste tipo de tumor, a sintomatologia respiratória pode estar presente como consequência de carcinomatose pleural com efusão, contendo muitas vezes células malignas (Lana et al., 2007; Rutteman & Kirpensteijn, 2003).

### CANÍDEOS E FELÍDEOS

O carcinoma inflamatório é a designação atribuída aos carcinomas mamários que apresentam uma intensa reacção inflamatória, não constituindo, deste modo, um tipo isolado de tumor, podendo qualquer tipo de carcinoma, ser considerado inflamatório (Misdrop, 2002). O carcinoma inflamatório ocorre em 4% a 18% das neoplasias mamárias (VSSO, 2008a).

T. Johnson, chefe do corpo de veterinários do exército dos Estados Unidos da América, referiu que já foram reportados carcinomas inflamatórios de vários tipos, nomeadamente carcinomas: sólidos, tubulares, papilares, ricos em lípidos e das células escamosas. No

entanto, os carcinomas inflamatórios anaplásicos são os mais comuns (comunicação pessoal, Abril 21, 2009).

Tipicamente o carcinoma inflamatório afecta várias glândulas mamárias, desenvolvendo-se de um modo extremamente rápido e caracterizando-se por lesões firmes, quentes, dolorosas e mal circunscritas, com edema e eritema marcados (Figura 6) (Lana et al., 2007; Rutteman & Kirpensteijn, 2003).

**Figura 6 – Canídeo com carcinoma inflamatório da glândula mamária**



Fonte:

<http://www.acvs.org/AnimalOwners/HealthConditions/SmallAnimalTopics/MammaryTumorsinCatsandDogs/>

Os mamilos encontram-se frequentemente retraídos no tecido edematoso envolvente (Rutteman & Kirpensteijn, 2003). Por vezes há também edema pronunciado nos membros adjacentes às lesões neoplásicas, causado pela obstrução do sistema linfático que conduz à acumulação de linfa nas extremidades (Lana et al., 2007; Rutteman & Kirpensteijn, 2003). Um estudo revelou que 94% das cadelas com carcinoma inflamatório apresentavam fraqueza generalizada, contrariamente a apenas 18% dos animais com tumores mamários doutro tipo. O mesmo estudo também verificou que todos os animais com intensa reacção inflamatória peri-tumoral tinham dor, sintoma que apenas ocorria em 16% dos animais sem reacção inflamatória (Lana et al., 2007). Outra investigação revelou a total ausência de receptores para estrogénio nos carcinomas inflamatórios (Lana et al., 2007). Devido ao seu comportamento muito agressivo, a infiltração no sistema linfático e consequente metastização dá-se de um modo extremamente rápido (Lana et al., 2007). Calcula-se que, mesmo sem sinais radiográficos, todos os canídeos que se apresentam à consulta com carcinoma inflamatório possuem metástases sistémicas (Rutteman & Kirpensteijn, 2003). Os carcinomas inflamatórios são mais comuns na espécie canina tendo, no entanto, sido reportados, recentemente, três casos na espécie felina (Lana et al., 2007). Rutteman e Kirpensteijn (2003) e a VSSO (2008) afirmam que muitos carcinomas inflamatórios surgem na fase de diestro ou poucas semanas após uma injeção de progestinas.

## 1.4 Diagnóstico

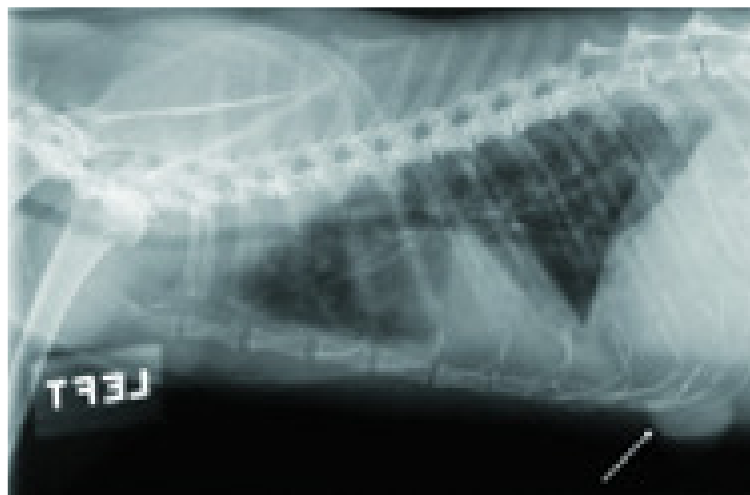
A primeira abordagem a um paciente com nódulos mamários deve consistir num exame físico minucioso, não só de cada glândula mamária de ambas as cadeias, mas também de características globais que permitam avaliar o estado geral do animal. Deve colher-se sangue para hemograma e bioquímicas gerais e urina para urianálise, aconselhando-se também a realização de provas de coagulação no caso de existir reacção inflamatória intensa, uma vez que é causa frequente de coagulação intravascular disseminada (Lana et al., 2007; Rutteman & Kirpensteijn, 2003). As alterações sanguíneas que podem ocorrer como síndromes paraneoplásicas nos animais com neoplasias mamárias são: trombocitose, eosinofilia (particularmente no carcinoma anaplásico), basofilia, hipoglicémia e hipercalcémia (Morrison, 2007b; Sellon, 2008). O método mais rápido e acessível para avaliar a presença de trombocitopatias é através da medição do tempo de hemorragia da mucosa bucal (Sellon, 2008). Estas análises permitem ainda avaliar a função geral dos diversos órgãos, de modo a auxiliar a pesquisa de desenvolvimento metastático em casos confirmados de tumor mamário.

Deve ser registada a consistência, número, local, dimensão e rapidez de desenvolvimento das lesões, assim como eventuais sinais de aderência aos tecidos envolventes, deformações dos mamilos e ulceração da pele (Lana et al., 2007; Misdrop, 2002; Rutteman & Kirpensteijn, 2003).

Os linfonodos regionais (axilares e inguinais superficiais) devem ser sempre examinados quanto ao tamanho e consistência e, caso sejam considerados suspeitos, devem ser analisados, por PAAF ou biópsia, para pesquisa de infiltração tumoral (Lana et al., 2007; Misdrop, 2002; Rutteman & Kirpensteijn, 2003). Apesar da percentagem de linfonodos regionais com infiltração tumoral ser razoável (até 50%), poucos são os que se encontram hipertrofiados (cerca de 20%) (Liptak, 2008). Mesmo que não haja envolvimento dos linfonodos regionais no processo neoplásico, pode haver dispersão tumoral sanguínea com metastização à distância (Rutteman & Kirpensteijn, 2003). A realização de três projecções radiográficas do tórax (ventrodorsal e laterolaterais esquerda e direita) é essencial para avaliar a presença de metástases pulmonares e pleurais. Ao raio X, a metastização pulmonar surge como áreas de densidade intersticial, tal como é visível na Figura 7 (Lana et al., 2007; Rutteman & Kirpensteijn, 2003).



**Figura 7 – Metástases pulmonares de carcinoma mamário**



Fonte:

<http://veterinarymedicine.dvm360.com/vetmed/Medicine/ArticleStandard/Article/detail/335706>

Na espécie felina, os tumores mamários são particularmente agressivos, sendo mais frequente a metastização pulmonar que a metastização regional (Moore, 2006). Para além disso, a efusão pleural também está presente com relativa frequência e, em menor frequência a linfadenopatia esternal (Lana et al., 2007; Rutteman & Kirpensteijn, 2003). Sempre que seja removido fluido pleural, deve realizar-se uma citologia do mesmo, de forma a pesquisar a presença de células neoplásicas malignas (Ogilvie, 2005).

Caso as neoplasias mamárias se localizem nos dois pares de glândulas mais caudais deve pesquisar-se a presença de linfadenopatia metastática sub-lombar através de radiografia abdominal ou ultrassonografia (Lana et al., 2007). Cerca de 25% dos felídeos apresentam metástases abdominais em alguma fase do desenvolvimento do processo neoplásico (Bergman, 2007). Nos canídeos, através de toque rectal pode ser possível detectar o aumento do linfonodo ilíaco interno devido a metástases no mesmo (Lana et al., 2007; Rutteman & Kirpensteijn, 2003).

A avaliação ultrassonográfica das neoplasias mamárias foi estudada por Novellas et al. (2007) com o objectivo de encontrar características ecográficas que permitissem a distinção entre tumores benignos e malignos. As neoplasias mamárias de 70 animais (41 malignas e 29 benignas) foram avaliadas ecograficamente através de modo B e de doppler verificando-se uma maior irregularidade na forma dos tumores malignos e um aumento do número de áreas anecogénicas e de vascularização face aos benignos. A maioria das neoplasias era hiperecogénica, possuindo, por vezes, zonas de mineralização focal. Apesar das tendências referidas as diferenças não se revelaram estatisticamente significativas (Novellas et al., 2007).

Segundo (Liptak, 2008; Misdrop et al., 1999) os diagnósticos diferenciais a ter em conta no caso da apresentação clínica de nódulos mamários são:

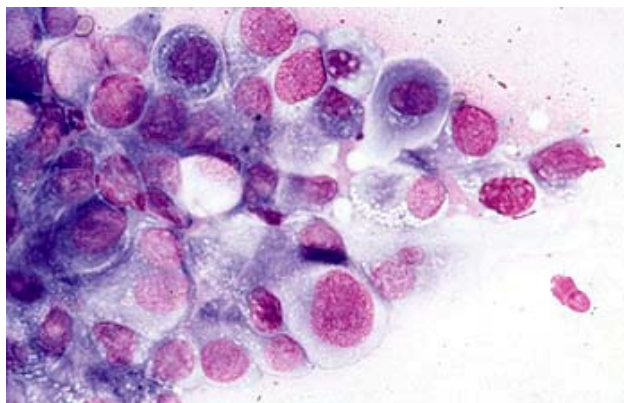
- Tumores mamários malignos;
- Tumores mamários benignos;
- Tumores cutâneos e subcutâneos;
- Mastites;
- Hiperplasias/Displasias mamárias.

Este último grupo consiste num conjunto de lesões proliferativas e/ou degenerativas da glândula mamária, que, apesar de serem alterações não neoplásicas de comportamento benigno, podem confundir-se com alterações malignas (Misdrop et al., 1999). É o caso da hiperplasia fibroepitelial, que referimos devido à relativa frequência com que ocorre. Afecta gatas jovens, normalmente com menos de 2 anos de idade, desenvolve-se de forma rápida e exuberante e está associada a uma estimulação exagerada da glândula mamária por parte das hormonas sexuais. Por isso, surge frequentemente logo após o primeiro estro (muitas vezes silencioso) ou durante a gravidez (Rutteman & Kirpensteijn, 2003).

A distinção entre os diagnósticos diferenciais mencionados não é possível recorrendo apenas à morfologia macroscópica dos mesmos. É necessária a sua avaliação microscópica, por citologia ou por histopatologia, para se estabelecer um diagnóstico definitivo (Lana et al., 2007; Misdrop et al., 1999).

A citologia por punção aspirativa de agulha fina, em lesões preferencialmente sólidas e não quísticas, é utilizada por citologistas experientes no diagnóstico de patologias mamárias (Rutteman & Kirpensteijn, 2003). Surgindo, caso se trate de uma neoplasia maligna, com uma apresentação semelhante à Figura 8.

**Figura 8 – Observação citológica de um carcinoma mamário canino**



Legenda: Células neoplásicas com presença de anisocitose e anisocariose.

Fonte: <http://www.vet.uga.edu/vpp/clerk/mccarthy/index.php>

A avaliação citológica destas amostras tem uma sensibilidade de 65% e uma especificidade de 94% (Misdrop, 2002). No entanto, muitos tumores malignos possuem poucos sinais citológicos indicativos da sua malignidade, sendo erroneamente diagnosticados como

benignos (Rutteman & Kirpensteijn, 2003). Além disso, muitos processos tumorais possuem áreas de diferentes tipos de tumores, podendo coexistir as neoplasias benignas e malignas (Queiroga, 2008). A exactidão desta diferenciação é de apenas 19% (Misdrop, 2002). Porém, a citologia é um método muito eficaz para diferenciar as mastites (ou outras lesões não neoplásicas) das neoplasias, uma vez que estas, ao contrário das primeiras, possuem muito poucas células inflamatórias e numerosos aglomerados de células epiteliais de grandes dimensões resultantes da exfoliação tumoral (Meuten, Raskin, & Rebar, 2005; Raskin, Meuten, & Rebar, 2005). O exame citológico também pode ser útil para diferenciar neoplasias mamárias de outras, como lipomas ou mastocitomas (Furian, Sandei, Rocha, & Lot, 2007); para diagnosticar os carcinomas inflamatórios; ou para identificar a presença de infiltração neoplásica nos linfonodos regionais (VSSO, 2008a).

Deste modo, o meio de diagnóstico mais exacto para determinar o grau de malignidade dos tumores mamários é a avaliação histopatológica, realizando-se, por regra, após a extirpação cirúrgica das massas (Misdrop et al., 1999). A biópsia pré-cirúrgica das mesmas não apresenta, por norma, grande vantagem para o clínico uma vez que, por um lado, a generalidade dos casos tem como primeira abordagem terapêutica a excisão cirúrgica dos nódulos e por outro lado, principalmente nos felídeos, a grande maioria dos tumores mamários são histologicamente malignos e portanto com indicação para remoção cirúrgica (Lana et al., 2007). Os únicos casos em que esta abordagem deve ser ponderada são quando a possibilidade de excisão dos nódulos é questionável e nos casos em que os proprietários não têm disponibilidade para avançar com o tratamento cirúrgico (Rutteman & Kirpensteijn, 2003). É importante salientar que a biópsia deve ser feita de modo a que o local incisado possa ser removido na totalidade aquando da cirurgia de excisão tumoral (Rassnick, 2007).

De entre as potencialidades da observação histopatológica destaca-se: (1) a capacidade de identificar o tipo de tumor; (2) avaliar o tipo de crescimento (intraductal, infiltrativo ou invasivo) e, concomitantemente, o grau de infiltração dos tecidos e vasos envolventes; (3) os detalhes da histomorfologia tumoral (presença ou ausência de pleomorfismo, grau de diferenciação, índice mitótico, presença ou ausência de necrose); e (4) a presença de uma excisão completa da neoplasia. Deste modo, todos estes parâmetros devem ser incluídos no relatório histopatológico enviado ao médico veterinário (Misdrop et al., 1999; Rutteman & Kirpensteijn, 2003).

O diagnóstico histopatológico de malignidade é possível pela observação de uma ou mais das seguintes características microscópicas (Misdrop, 2002):

- Crescimento infiltrativo/destrutivo para os tecidos adjacentes;
- Invasão dos vasos sanguíneos e linfáticos. A marcação imuno-histoquímica do factor Von Willebrand revelou uma maior precisão para detectar a invasão vascular em canídeos com tumores mamários: 36,5% contra 23% detectados sem esta marcação;

- Descontinuidade ou ausência das membranas basais;
- Focos de necrose;
- Elevados índices de figuras mitóticas. Em número significativamente maior nas neoplasias mamárias malignas face às benignas, na espécie canina mas não na felina);
- Elevadas quantidades de marcadores de proliferação AgNORs (Regiões Organizadoras Nucleolares Argirofílicas) e PCNA (Antigénio Nuclear de Proliferação Celular);
- Grande proporção de aneuploidia do ADN;
- Presença de anaplasia e pleomorfismo celular e nuclear (mais comum nos tumores malignos que nos benignos).

O pleomorfismo (presença de diferentes tipos de células, organizadas ou não) pode ser observado quer em neoplasias mamárias malignas quer em benignas (Misdrop, 2002). As principais características microscópicas que permitem a diferenciação entre tumores malignos e benignos encontram-se esquematizadas no Anexo1.

Por vezes, mesmo recorrendo à análise histopatológica, o diagnóstico de malignidade é dificultado pela presença de estruturas histomorfológicas que podem sugerir um grau de malignidade superior ao realmente presente. São exemplo disso: focos de elevado índice mitótico, células de metaplasia escamosa, pseudoinfiltração de células epiteliais em matrizes de tecido fibroso reactivo, atipia nuclear, cartilagem ou osso ou desordem estrutural presente em alguns tumores complexos (Misdrop et al., 1999).

A percentagem estimada de tumores mamários malignos diagnosticados erroneamente como benignos através da observação histopatológica é de aproximadamente 10%, nas cadelas. Nas gatas calcula-se que esta proporção seja muito inferior (Misdrop et al., 1999).

Actualmente existe um grande interesse no estudo da marcação imuno-histoquímica de amostras histopatológicas, de modo a facilitar a identificação neoplásica e de factores de proliferação celular (Lorimier, 2007b; Vernau, 2005).

## CLASSIFICAÇÃO HISTOLÓGICA

Existem vários sistemas de classificação de neoplasias propostos por diferentes autores, cada um com as suas fundamentações. Estes esquemas de classificação podem ser divididos em três tipos principais, consoante o método utilizado: histogenéticos, de morfologia descritiva e prognósticos (Misdrop et al., 1999).

A classificação histogenética tem como base para a nomenclatura a determinação do tipo celular que deu origem ao tumor. Este processo, não reúne consenso entre os investigadores porque ainda não há certeza quanto às células específicas de origem de alguns componentes tumorais como o tecido cartilágneo, fibroso ou ósseo dos tumores mistos (Misdrop et al., 1999).

Misdrop et al. (1999) defendem que não deve ser criada uma categoria de tumores pleomórficos (tumores mistos + tumores complexos) pois os componentes celulares destes

tumores têm uma origem comum em células estaminais com sede provável nas unidades terminais ducto-lobulares. Por esta razão, Misdrop et al. (1999) apoiam a não utilização de termos como “carcinoma lobular” ou “carcinoma ductal”.

O sistema de classificação utilizado no passado pela Organização Mundial de Saúde (OMS) baseava-se unicamente no método de morfologia descritiva, onde a nomenclatura derivava da descrição das características microscópicas tumorais observadas. Com o desenvolvimento dos estudos de prognóstico, tornou-se importante associar ao esquema de classificação, uma gradação que reflectisse o grau de malignidade das neoplasias. Deste modo, surgiu a classificação histológica dos tumores mamários das cadelas, aceite pela OMS como esquema de nomenclatura mundial (Diagrama 1), e que se encontra dividida em quatro grandes grupos: tumores malignos; tumores benignos; tumores não classificados; e hiperplasias/displasias mamárias. Encontrando-se o primeiro grupo organizado por ordem crescente de malignidade (Misdrop et al., 1999).

No caso dos felídeos, os estudos realizados foram incapazes de classificar os carcinomas de acordo com as suas características prognósticas, forçando a OMS a estabelecer um sistema de classificação independente para esta espécie. Este esquema utiliza o método de morfologia descritiva para classificar as neoplasias mamárias felinas (Diagrama 2), dividindo-as também em quatro grupos principais: tumores Malignos; tumores benignos; tumores não classificados; e hiperplasias/displasias mamárias (Misdrop et al., 1999).

Nos canídeos é relativamente frequente a coexistência de múltiplos tumores do mesmo tipo ou de diferentes tipos histológicos, numa ou em mais glândulas mamárias (Misdrop, 2002). Nos felídeos este fenómeno é menos registado mas também pode ocorrer (Lana et al., 2007; Misdrop et al., 1999). Quando os carcinomas apresentam características correspondentes a mais do que um dos tipos histológicos anteriormente referidos a nomenclatura deve ser feita através da combinação dos nomes desses tipos de neoplasia, colocando-se em primeiro lugar o componente predominante, por exemplo: carcinoma sólido-tubular (Misdrop et al., 1999).

Do mesmo modo é importante considerar que, por vezes, numa mesma massa tumoral, podemos encontrar áreas histologicamente benignas e malignas (Lana et al., 2007).

**Diagrama 1 – Classificação Histológica de Tumores Mamários do Cão definida pela OMS**

<b>Tumores Malignos</b>	Carcinoma não infiltrativo ( <i>in situ</i> )	
	Carcinoma Complexo	
	Carcinoma Simples	Carcinoma Tubulopapilar
		Carcinoma Sólido
		Carcinoma Anaplásico
	Carcinomas de Tipos Especiais	Carcinoma das Células Fusiformes
		Carcinoma das Células Escamosas
		Carcinoma Mucinoso
		Carcinoma Rico em Lípidos
	Sarcoma	Fibrossarcoma
		Osteossarcoma
		Outros Sarcomas
	Carcinossarcoma	
	Carcinoma ou Sarcoma em Tumores Benignos	
<b>Tumores Benignos</b>	Adenoma	Adenoma Simples
		Adenoma Complexo
		Adenoma Basalóide
	Fibroadenoma	
	Tumor Misto Benigno	
<b>Tumores não Classificados</b>	Papiloma Ductal	
	Hiperplasia Ductal	
	Hiperplasia Lobular	Hiperplasia Epitelial
		Adenose
	Quistos	
	Ectasia Ductal	
	Fibrose Focal (Fibroesclerose)	
	Ginecomastia	

Adaptado de: Misdrop et al. (1999).

**Diagrama 2 – Classificação Histológica de Tumores Mamários do Gato, definida pela OMS**

<b>Tumores Malignos</b>	Carcinoma não infiltrativo ( <i>in situ</i> )	
	Carcinoma Tubulopapilar	
	Carcinoma Sólido	
	Carcinoma Cribriforme	
	Carcinoma das Células Escamosas	
	Carcinoma Mucinoso	
	Carcinossarcoma	
	Carcinoma ou Sarcoma em Tumores Benignos	
<b>Tumores Benignos</b>	Adenoma	Adenoma Simples Adenoma Complexo
	Fibroadenoma	
	Tumor Misto Benigno	
	Papiloma Ductal	
<b>Tumores não Classificados</b>		
<b>Hiperplasias/ Displasias Mamárias</b>	Hiperplasia Ductal	
	Hiperplasia Lobular	Hiperplasia Epitelial Adenose Alteração Fibroadenomatosa (Hipertrofia mamária Felina, Hipertrofia Fibroepitelial)
	Quistos	
	Ectasia Ductal	
	Fibrose Focal (Fibroesclerose)	

Adaptado de: Misdrop et al. (1999).

## CANÍDEOS

Os tumores mamários mais comuns das cadelas são os carcinomas (tumores de origem epitelial) (Lana et al., 2007), mais especificamente os carcinomas simples (Misdrop et al., 1999). Os carcinomas simples dividem-se em três tipos, que, por ordem crescente de malignidade, são: os tubulopapilares, os sólidos e os anaplásicos (Misdrop et al., 1999).

Os carcinomas complexos distinguem-se dos simples por possuírem tanto componente epitelial quanto mioepitelial (Misdrop et al., 1999).

Os carcinomas de tipo especial são muito menos frequente que os simples.

Os sarcomas mamários representam uma proporção baixa dos casos (10% a 15%) e têm uma origem celular ainda não totalmente esclarecida. Há duas hipóteses para a sua gênese: desenvolvimento neoplásico a partir de tecido mioepitelial ou desenvolvimento a partir de tecido de conexão intralobular (Lana et al., 2007; Rutteman & Kirpensteijn, 2003). Não existe qualquer evidência de que possam ter origem em tumores mistos benignos (Lana et al., 2007; Rutteman & Kirpensteijn, 2003). Os fibrossarcomas e os osteossarcomas são as neoplasias mamárias mais comuns dentro deste grupo (Misdrop et al., 1999). Outros sarcomas que podem ser diagnosticados na espécie canina são os condrossarcomas e os lipossarcomas mas são raros (Misdrop et al., 1999).

Os carcinossarcomas são tumores malignos extremamente raros que possuem na sua constituição componentes epiteliais (carcinomatosos) e de tecido de conexão (sarcomatosos) (Lana et al., 2007), apresentando-se na maioria dos casos, como lesões bem circunscritas e com períodos de sobrevivência pós-cirurgia prolongados (em média 18 meses) (Misdrop et al., 1999).

A presença de carcinomas ou de sarcomas em tumores benignos é encontrada ocasionalmente nas cadelas, sendo difícil determinar se o componente maligno se desenvolveu no seio do benigno ou se o invadiu. A informação prognóstica disponível para este tipo de tumor é escassa (Misdrop et al., 1999).

Os tumores benignos constituem cerca de 50% das neoplasias mamárias caninas, de entre os quais os adenomas complexos, os fibroadenomas e os tumores mistos benignos constituem os grupos mais representativos (Misdrop et al., 1999). Os adenomas simples, os adenomas basalóides e os papilomas ductais são neoplasias benignas raras desta espécie animal (Misdrop et al., 1999).

Os tumores mistos benignos são relativamente comuns e têm na sua constituição tecido epitelial, tecido mioepitelial e tecido mesenquimatoso, sendo este último constituído por um ou mais dos seguintes elementos: cartilagem, osso e/ou gordura; tendo todos eles origem provável em células estaminais pluripotentes (Lana et al., 2007).

Os tumores não classificados são todas as neoplasias que, pelas suas características, não se incluem em nenhum dos grupos referidos (Misdrop, 2002).

## FELÍDEOS

Os carcinomas mamários (comummente designados adenocarcinomas) correspondem a mais de 80% da totalidade dos tumores mamários felinos (Lana et al., 2007; Rutteman & Kirpensteijn, 2003), particularmente os carcinomas do tipo tubulopapilar, sólido e cribriforme (Lana et al., 2007; Misdrop et al., 1999). Os restantes carcinomas, sarcomas e carcinossarcomas, são muito raros nos gatos (Lana et al., 2007; Misdrop et al., 1999; Rutteman & Kirpensteijn, 2003).



Nestes animais também é frequente surgirem lesões mamárias malignas compostas por dois ou mais tipos histológicos de neoplasias, embora em menor frequência que nos canídeos (Lana et al., 2007).

Os tumores mamários benignos surgem, nesta espécie, numa proporção muito inferior aos malignos (20% do total)(Misdrop et al., 1999; Rutteman & Kirpensteijn, 2003). Os adenomas e os fibroadenomas são os mais frequentes dentro deste grupo de neoplasias (Misdrop et al., 1999).

## SISTEMA DE ESTADIAMENTO

O estadiamento clínico dos tumores mamários é importante para a tomada de decisão quanto à abordagem terapêutica mais correcta para cada caso (Rutteman & Kirpensteijn, 2003).

A OMS estabeleceu um sistema de estadiamento TNM (“tumor-node-metastasis”) para as neoplasias da glândula mamária que assenta na avaliação de três parâmetros: 1º - tamanho do tumor primário; 2º - metastização nos linfonodos regionais (inguinais superficiais e axilares); 3º - metastização à distância (Lana et al., 2007; Rutteman & Kirpensteijn, 2003). Este sistema foi concebido de modo a facilitar a determinação do prognóstico dos tumores mamários (Rutteman & Kirpensteijn, 2003). As Tabelas 1 e 2 representam esquematicamente o sistema classificação TNM e o posterior estadiamento do processo tumoral, segundo estas características, nas duas espécies animais em estudo.

**Tabela 1 - Sistema de Classificação TNM para neoplasias mamárias de animais domésticos**

		CLASSIFICAÇÃO
<b>T - Tumor primário</b>		
CANÍDEOS	FELÍDEOS	
< 3 cm de diâmetro máximo	< 2 cm de diâmetro máximo	T1
3-5 cm de diâmetro máximo	2-3 cm de diâmetro máximo	T2
> 5 cm de diâmetro máximo	> 3 cm de diâmetro máximo	T3
<b>N - Envolvimento ganglionar regional</b>		
CANÍDEOS	FELÍDEOS	
Sem metástases	Sem metástases	N0
Com metástases	Com metástases	N1
<b>M - Metástases à distância</b>		
CANÍDEOS	FELÍDEOS	
Sem metástases detectadas	Sem metástases detectadas	M0
Com metástases	Com metástases	M1

Adaptada de: Lana et al. (2007).

**Tabela 2 – Sistema de Estadiamento de neoplasias mamárias de animais domésticos**

<b>Estádios Caninos</b>	<b>Classificação T</b>	<b>Classificação N</b>	<b>Classificação M</b>
<b>I</b>	T1	N0	M0
<b>II</b>	T2	N0	M0
<b>III</b>	T3	N0	M0
<b>IV</b>	Qualquer T	N1	M0
<b>V</b>	Qualquer T	Qualquer N	M1

<b>Estádios Felinos</b>	<b>Classificação T</b>	<b>Classificação N</b>	<b>Classificação M</b>
<b>I</b>	T1	N0	M0
<b>II</b>	T2	N0	M0
<b>III</b>	T1,2	N1	M0
	T3	Qualquer N	M0
<b>IV</b>	Qualquer T	Qualquer N	M1

Adaptada de: Lana et al. (2007).

Embora a generalidade dos tumores mamários de ambas as espécies tenham indicação para extirpação cirúrgica, por vezes, o desenvolvimento neoplásico já se encontra numa fase avançada, particularmente no estágio V e por vezes IV nos canídeos, assim como no estágio IV e por vezes III nos felídeos. Nestas situações, a decisão de proceder a uma abordagem cirúrgica paliativa deve ser considerada pelo binómio proprietário-médico veterinário.

É esperado que a 50% a 70% dos canídeos e Felídeos com tumores mamários malignos, que não apresentem sinais de metástases na sua primeira avaliação clínica, venham a desenvolver (ou já tenham em desenvolvimento) micrometástases (Misdrop, 2002; Rutteman & Kirpensteijn, 2003). Rutteman e Kirpensteijn (2003) afirmam que 80% dos felídeos com neoplasias mamárias de diâmetro superior a 3 cm desenvolverão metástases à distância em locais como os linfonodos, pulmões, pleura, fígado e rins.

## 1.6 Tratamento

A abordagem terapêutica de referência para os tumores mamários, tanto dos canídeos como dos felídeos, é a excisão cirúrgica, à excepção dos casos de neoplasias inoperáveis, tais como os carcinomas inflamatórios e os nódulos de grandes dimensões ou nas situações em que são detectadas metástases à distância (Lana et al., 2007; Misdrop, 2002). Os casos de animais com tumores metastizados à distância podem ser referidos para cirurgia se causarem um grande desconforto ao animais, nomeadamente os nódulos muito grandes e/ou ulcerados, mas apenas como terapia paliativa (Liptak, 2008).

Por outro lado, a estratégia de ignorar os pequenos nódulos indolentes pode converter uma condição operável numa condição inoperável devido a invasão local e metastização (Rutteman & Kirpensteijn, 2003).

Por vezes os nódulos mamários podem surgir em glândulas em lactação com mastite, dificultando a avaliação concreta da extensão da lesão. Nestes animais deve iniciar-se, em primeiro lugar, uma terapia antibiótica e supressora da lactação (inibidores da prolactina) de modo a, posteriormente, se avaliar correctamente as lesões (Rutteman & Kirpensteijn, 2003).

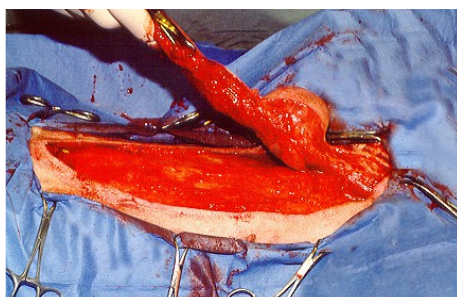
### 1.6.1 Cirurgia

#### CANÍDEOS

A excisão cirúrgica de neoplasias benignas permite a cura da patologia, mesmo que as margens de tecido não neoplásico em redor da massa extirpada sejam reduzidas. No entanto, face à incerteza do grau de malignidade da mesma, aconselha-se sempre a remoção dos nódulos com uma margem de 2 a 3 cm de tecido limpo em todo o redor (Rutteman & Kirpensteijn, 2003).

Os tumores que revelem fixação aos tecidos adjacentes devem ser removidos em conjunto com a primeira fáscia de tecido não infiltrado subjacente à neoplasia (Rutteman & Kirpensteijn, 2003). A Figura 9 corresponde a uma mastectomia regional, com remoção em bloco de três glândulas mamárias e fáscias de tecido adjacentes.

**Figura 9 – Remoção em bloco de nódulos mamários e fáscias adjacentes**



Fonte: <http://www.thepetcenter.com/sur/mam.html>

Existem diferentes tipos de cirurgias que podem ser utilizadas na extirpação de tumores mamários, sendo que a escolha da técnica varia com o autor. Aqueles que defendem a utilização de procedimentos cirúrgicos mais conservadores têm como argumentos a diminuição da morbilidade e do tempo e custo do tratamento; os que defendem a utilização de técnicas mais invasivas apresentam a diminuição do risco de recorrência local como principal argumento (Lana et al., 2007).

A escolha da técnica cirúrgica deve basear-se em factores como o tamanho, número, grau de infiltração e localização dos nódulos, e, na avaliação dos linfonodos regionais (Misdrop, 2002).

Apesar destas considerações, o cirurgião deve ter sempre presente que o principal objectivo da cirurgia oncológica mamária canina é a extirpação completa das massas tumorais com margens livres de tecido neoplásico através da técnica mais simples, não descurando a possível extensão da neoplasia pelo sistema linfático local (Lana et al., 2007; Rassnick, 2007).

### **Técnicas cirúrgicas:**

Lumpectomia (ou Nodulectomia) – está indicada para nódulos únicos, com menos de 0,5 cm de diâmetro, firmes, superficiais e sem fixação aos tecidos adjacentes (apresentação geralmente benigna). Para além do nódulo deve remover-se sempre uma pequena porção de tecido “normal” em torno deste. Se, após a extirpação, a massa for classificada como maligna só é necessário utilizar uma técnica mais agressiva (Mastectomia) quando as margens cirúrgicas não estejam livres de tecido tumoral (1 a 2 cm de tecido normal em torno da neoplasia). Este procedimento nunca deve ser utilizado em casos de nódulos previamente diagnosticados como malignos (Lana et al., 2007).

Mastectomia simples – indicada para lesões centradas no interior de uma única glândula mamária, com diâmetro superior a 1 cm e que apresentem algum grau de fixação à pele ou às fáscias subjacente (Lana et al., 2007). Misdrop (2002) defende que esta técnica só deve ser utilizada quando a neoplasia se localiza exclusivamente na primeira glândula mamária torácica. A técnica consiste na remoção da totalidade de uma glândula mamária, assim como parte da pele e/ou fáscias abdominais caso estejam envolvidas pela neoplasia. A extirpação das glândulas mamárias A2 e I1 como uma unidade, assim como das glândulas T1, T2 e A1 da mesma forma, é mais simples do que tentar separar tecido mamário de glândulas que se encontram unidas (Lana et al., 2007).

Misdrop (2002) é da opinião que se o tumor mamário for maligno e invadir a circulação linfática, a lumpectomia e a mastectomia simples apresentam um maior risco de recidiva local que a mastectomia regional ou de cadeia.

Mastectomia Regional – está indicada para nódulos mamários que afectam mais do que uma glândula mamária ou no caso de já haver um diagnóstico, por PAAF ou biópsia, de que

se trata de uma neoplasia maligna. Para compreender esta técnica cirúrgica é necessário conhecer as conexões linfáticas entre as diferentes glândulas mamárias, como é ilustrado na Figura 10. Apesar da drenagem linfática poder ocorrer entre qualquer uma das glândulas da mesma cadeia mamária (esquerda ou direita) existe uma maior conexão entre as glândulas T1 e T2 e entre as glândulas A2 e I1. As glândulas T1, T2, A1 e, ocasionalmente, A2 drenam para o linfonodo esternal cranial ou directamente para o linfonodo axilar e deste para a veia jugular, enquanto os linfonodos inguinais superficiais recebem a linfa das glândulas A1, A2, I1 e, ocasionalmente T2 (Lana et al., 2007; Rutteman & Kirpensteijn, 2003). Estes últimos vão drenar para os linfonodos ilíacos mediais, destes para os troncos lombares, cisterna do quilo, ducto torácico e, finalmente, veia jugular (Lana et al., 2007).

**Figura 10 – Sistema de drenagem linfática das glândulas mamárias caninas**



Legenda: 1 – Linfonodo axilar; 2 – Linfonodo inguinal superficial.  
Adaptada de: (VSSO, 2008a).

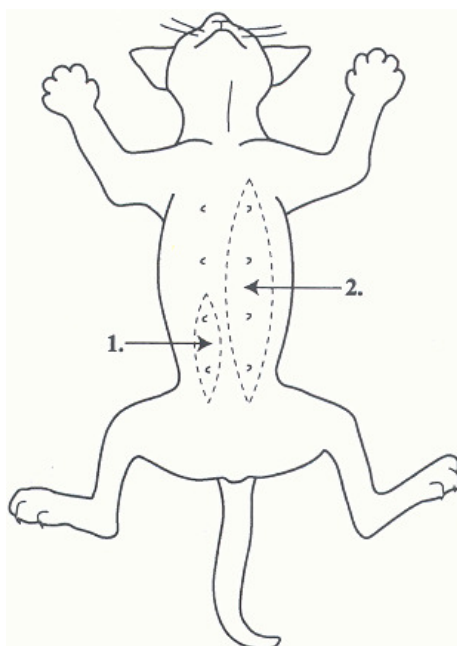
A mastectomia regional consiste na remoção de parte de uma ou de ambas as cadeias mamárias, com base nas relações de comunicação linfática entre as diferentes glândulas. Deste modo, devem remover-se as glândulas T1, T2 e A1 em bloco – mastectomia regional cranial – caso o tumor se encontre em qualquer uma delas e, do mesmo modo, extirparem-se as glândulas A2 e I1 e o respectivo linfonodo inguinal superficial – mastectomia regional caudal – caso a neoplasia tenha esta localização (Lana et al., 2007).

Mastectomia Unilateral ou Bilateral – está indicada em casos de múltiplos tumores em várias glândulas mamárias de uma só cadeia (mastectomia unilateral) ou de ambas as cadeias mamárias (mastectomia bilateral), devendo também ser utilizada no caso do animal apresentar tumores de grandes dimensões em uma ou em ambas as cadeias (Lana et al., 2007). Para Misdrop (2002) a mastectomia uni ou bilateral deve ser realizada sempre que estejam presentes vários nódulos, numa ou em ambas as cadeias mamárias, que

apresentem sinais suspeitos de malignidade, tais como fixação e ulceração. Se for necessário realizar uma mastectomia bilateral, esta deve ser feita de um modo faseado, realizando-se duas mastectomias unilaterais espaçadas de duas a seis semanas, pois este procedimento é melhor tolerado pelo animal (Lana et al., 2007; VSSO, 2008a).

As diferenças anatômicas entre a mastectomia regional e a mastectomia unilateral encontram-se esquematizadas na Figura 11.

**Figura 11 – Diferenças anatômicas entre a mastectomia regional e a mastectomia unilateral**



Legenda: 1 – Mastectomia regional caudal; 2 – Mastectomia unilateral.

Fonte: Norsworthy, G. D., Crystal, M. A., Grace, S. F., Tilley, L. P. (2006). *The Feline Patient* (3th ed.). Oxford: Blackwell Science Ltd, Blackwell Publishing

**Remoção de Linfonodos** – o linfonodo axilar, para além de aderir aos tecidos envolventes, raramente está envolvido nos processos neoplásicos mamários, não se realizando, por estas razões, a sua extirpação profilática. A remoção deste linfonodo só deve ser feita quando este se encontrar aumentado ou se der positivo para a presença de infiltração tumoral. Do mesmo modo, o linfonodo inguinal superficial deverá ser extirpado cirurgicamente nas mesmas situações que o linfonodo axilar, mas também, profilaticamente, sempre que seja removida a glândula mamária I1, uma vez que lhe está intimamente associado (Lana et al., 2007; Rutteman & Kirpensteijn, 2003).

**Ovariohisterectomia** – a realização de ovariohisterectomia conjuntamente com a mastectomia é um tema controverso que será abordado detalhadamente no capítulo da hormonoterapia (Lana et al., 2007).

## FELÍDEOS

Contrariamente à espécie canina, onde as técnicas mais conservadoras (lumpectomia e mastectomia simples ou regional) podem ser utilizadas em casos seleccionados, na espécie felina a grande maioria dos animais são candidatos a técnicas cirúrgicas agressivas (mastectomia uni ou bilateral) (Lana et al., 2007; Moore, 2006; Rutteman & Kirpensteijn, 2003). Isto deve-se à elevada incidência de tumores mamários malignos felinos e ao comportamento tipicamente invasivo que a maioria exhibe, reduzindo-se deste modo, o risco de recorrência local, que ascende a 2/3 quando se utilizam cirurgias mais conservativas nos felinos (Misdrop, 2002; Rutteman & Kirpensteijn, 2003). Assim, se o tumor afectar apenas uma cadeia mamária (esquerda ou direita) deve realizar-se a respectiva mastectomia unilateral; se afectar ambas as cadeias, deve realizar-se uma mastectomia bilateral ou duas mastectomias unilaterais intervaladas 2-6 semanas, dependendo da quantidade de pele disponível (Lana et al., 2007).

À semelhança da espécie canina, sempre que se proceda à extirpação de qualquer uma das glândulas mamárias do par mais caudal deve remover-se conjuntamente o linfonodo inguinal superficial ipsilateral, enquanto o linfonodo axilar só deve ser removido se hipertrofiado ou positivo para a presença de células neoplásicas (Lana et al., 2007; Rutteman & Kirpensteijn, 2003). A remoção profilática do linfonodo axilar, assim como a realização de ovariectomia conjuntamente com a mastectomia, não produziram benefícios terapêuticos (Lana et al., 2007).

## CANÍDEOS E FELÍDEOS

Ao optar-se por uma cirurgia oncológica é importante salvaguardar que são tomadas determinadas precauções: (1) todos os locais de biópsia assim como as cicatrizes de mastectomias anteriores devem ser completamente removidos; (2) a manipulação dos tecidos neoplásicos deve ser a mínima possível; (3) os tecidos limítrofes das glândulas mamárias removidas devem ser manipulados com instrumentos cirúrgicos e não manualmente; (4) não se deve exercer pressão sobre as neoplasias aquando da sua remoção, devido ao risco de originar trombos pela passagem de células tumorais para a circulação sanguínea; (5) o campo cirúrgico deve ser abundantemente lavado após a remoção do tumor de modo a eliminar possíveis células esfoliadas a partir do mesmo; (6) o tumor deve ser considerado “material contaminado”, sendo processado de acordo com esta classificação (Farese, 2008; Kessler, 2006; Ogilvie, 2005).

Após a excisão cirúrgica o material removido deve ser enviado para observação histopatológica numa solução de 3-4% de formaldeído. O acondicionamento deve ser feito de modo a que o rácio amostra:formol seja de 1:10, garantindo assim uma fixação apropriada do material (Lorimier, 2007b). O corte do tecido deve ser feito não esquecendo que esta solução só penetra até 1 cm de profundidade mas que as margens devem ser

conservadas para avaliação microscópica quanto à sua isenção de células neoplásicas (Kessler, 2006; Lorimier, 2007b). Preferencialmente devem ser enviadas várias amostras, devidamente separadas e etiquetadas em contentores apropriados (Lorimier, 2007b).

Após a excisão cirúrgica da neoplasia os animais devem ser avaliados quanto à recorrência local e ao envolvimento dos linfonodos regionais um mês após a cirurgia, repetindo-se este procedimento a cada três meses durante o primeiro ano e posteriormente de seis em seis meses (Rutteman & Kirpensteijn, 2003). Caso o diagnóstico classifique a neoplasia como maligna devem realizar-se ecografias abdominais e radiografias torácicas a cada seis meses após a mastectomia (Liptak, 2008).

### **1.6.2 Quimioterapia**

Todos os animais que possuem um risco elevado de desenvolver carcinomas ou sarcomas metastáticos, devido à presença de factores agravadores do prognóstico, devem receber uma terapêutica adjuvante com quimioterápicos, discutindo previamente os prós e os contras com os proprietários dos pacientes (Bergman, 2007).

#### **CANÍDEOS**

Contrariamente ao verificado na espécie humana, nos canídeos, há pouca informação quanto à eficácia dos compostos quimioterápicos sobre os tumores mamários.

A doxorubicina, a cisplatina, a carboplatina, o 5-fluorouracil e ciclofosfamida já revelaram alguma eficácia anti-tumoral em estudos *in vitro*, no entanto o número de testes *in vivo* é muito escasso para se estabelecer protocolos exactos (Lana et al., 2007; Rassnick, 2005; Rutteman & Kirpensteijn, 2003). É importante recordar que algumas raças caninas, nomeadamente os Collies desenvolvem reacções de toxicidade excessiva a alguns citotóxicos, como a doxorubicina (Vail, 2008).

Em carcinomas muito invasivos a eficácia da quimioterapia é bastante contestada. No entanto parece atingir-se algum benefício aquando da sua utilização em carcinomas simples de estadios II ou III (Rutteman & Kirpensteijn, 2003). Um estudo realizado sobre uma população de dezasseis cadelas diagnosticadas com tumores mamários de grau III (sistema de classificação da OMS) analisou o efeito do tratamento quimioterápico com ciclofosfamida e 5-fluorouracil (Karayannopoulou, Kaldrymidou, Constantinidis, & Dessiris, 2001). Todos os animais foram sujeitos a cirurgia de excisão tumoral por mastectomia mas apenas oito receberam terapia adjuvante com quimioterápicos. O tratamento citostático foi administrado com a seguinte posologia: ciclofosfamida – 100mg/m<sup>2</sup> IV sid por 4 semanas e concomitantemente 5-fluorouracil – 150mg/m<sup>2</sup> sid por 4 semanas (Karayannopoulou et al., 2001). O estudo comparativo dos animais do grupo de controlo (sujeitos apenas a mastectomia) e dos que receberam terapia citostática revelou um aumento do período livre



de doença de 2 para 24 meses e do período de sobrevivência de 6 para 24 meses (Lana et al., 2007).

A ciclofosfamida é activada pelo fígado e excretada pelos rins, devendo realizar-se uma avaliação da função destes órgãos antes de iniciar a terapêutica (Smith, 2005).

O paclitaxel é um inibidor mitótico que tem vindo a ser utilizado com sucesso no tratamento do carcinoma mamário metastático canino e felino (Kittchell, 2008). A dose recomendada é de 80 mg/m<sup>2</sup> em infusão lenta, sendo necessário permanecer atento a qualquer manifestação de anafilaxia. Para diminuir este risco deve fazer-se uma pré-medicação, 5 dias antes, com prednisolona (5 mg/animal PO sid), difenidramina (1 mg/Kg PO bid) e famotidina (0,5 mg/Kg PO sid) e, imediatamente antes da infusão, administrar fosfato de dexametazona sódica (2 mg/Kg em bolus IV), difenidramina (4 mg/Kg IM) e famotidina (1 mg/Kg IV) (Kittchell, 2008).

É necessário realizar estudos adicionais de modo a determinar o fármaco ou a combinação de fármacos de máxima eficácia para o tratamento dos tumores mamários caninos (Lana et al., 2007).

## FELÍDEOS

Na espécie felina existem dois protocolos quimioterápicos que induziram uma resposta a curto prazo em mais de metade dos animais com desenvolvimento metastático à distância ou com neoplasias inoperáveis (Lana et al., 2007; Rutteman & Kirpensteijn, 2003). Esses protocolos são:

- 1 – Doxorrubicina (25mg/m<sup>2</sup> intravenosa lenta, cada 3 semanas);
- 2 – Doxorrubicina (25mg/m<sup>2</sup> intravenosa lenta, cada 3 semanas) + Ciclofosfamida (50 a 100mg/m<sup>2</sup> *per os* nos dias 3, 4, 5 e 6 após a doxorrubicina).

Um estudo revelou uma regressão tumoral superior a 50% em nove de catorze gatas sujeitas ao protocolo 1 e em sete de catorze gatas sujeitas ao protocolo 2, não existindo, no entanto, grande variação na esperança média de vida face aos animais não sujeitos a quimioterapia (Lana et al., 2007; Rutteman & Kirpensteijn, 2003).

Outro estudo avaliou a eficácia da doxorrubicina como agente citostático único no tratamento das neoplasias mamárias. As 67 gatas estudadas foram sujeitas à excisão cirúrgica da neoplasia mamária seguida de uma dose de 1mg/Kg de doxorrubicina intravenosa cada três semanas, num total de cinco tratamentos. O acompanhamento destes animais revelou um período médio de sobrevivência de 448 dias, com 59% dos animais vivos ao fim de um ano, 37% vivos ao fim de dois anos e 17% vivos ao fim de cinco anos. O período médio livre de doença foi de 255 dias (Lana et al., 2007).

O principal efeito secundário destes protocolos é a anorexia grave, uma vez que a mielossupressão tende a ser moderada (Rutteman & Kirpensteijn, 2003).

A ciclofosfamida é activada pelo fígado e excretada pelos rins, enquanto a doxorrubicina é metabolizada pelo fígado, sendo apenas ≈5% excretada na urina. Todavia, os felinos sofrem de nefrotoxicidade a este agente citostático, devendo, por isso, avaliar-se sempre a função hepática e renal antes de utilizar qualquer dos protocolos referidos para esta espécie (Smith, 2005).

## CANÍDEOS E FELÍDEOS

Menos de um em cada quatro animais desenvolvem reacções adversas à quimioterapia, e apenas 5% requerem hospitalização (Rassnick, 2007). Embora a principal preocupação dos proprietários de animais sujeitos a tratamento quimioterápico seja a perda de pêlo, tal facto raramente acontece, excepto em algumas raças como os Caniches e os Old English Sheepdog. No entanto, pode haver perda parcial ou total dos bigodes quer nos canídeos quer nos felídeos (Rassnick, 2007). As perturbações gastrointestinais como o vómito e a perda de apetite são os principais efeitos adversos reportados (Rassnick, 2007).

O manuseamento dos agentes citostáticos deve ser feito sempre com luvas e, devido à excreção urinária e fecal dos seus metabolitos, os animais devem ser passeados em zonas isoladas e sem contacto com outros animais pelo menos nos 3 dias seguintes ao tratamento (Rassnick, 2007).

### 1.6.3 Radioterapia

No que concerne aos tumores mamários caninos e felinos, a radioterapia também tem a sua eficácia muito pouco estudada (Lana et al., 2007; Rutteman & Kirpensteijn, 2003).

A sua utilização tem-se revelado interessante, sobretudo, na diminuição da extensão de neoplasias que, de outro modo, seriam demasiado grandes para serem extirpadas cirurgicamente na sua totalidade. Por isso, a radioterapia não é relevante como terapia adjuvante no caso de tumores malignos totalmente removidos (Lana et al., 2007).

Não existem evidências que a radioterapia conduza a um aumento da taxa de sobrevivência dos animais com neoplasias mamárias malignas. São necessários mais ensaios experimentais que explorem os possíveis efeitos terapêuticos da irradiação em animais com neoplasias mamárias para se aferir da sua utilidade (Lana et al., 2007).

### 1.6.4 Imunoterapia

Devido à controvérsia gerada por antigos estudos que demonstravam um efeito benéfico do tratamento imunoterápico de tumores mamários caninos, a OMS realizou um ensaio com 130 cadelas com diagnóstico de neoplasia mamária maligna e sujeitas a mastectomia uni ou bilateral. Esses animais foram divididos em três grupos: os do primeiro grupo receberam

injecções intravenosas do bacillus Calmette-Guérin (BCG), os do segundo grupo receberam injecções da vacina do *Corynebacterium parvum* e aos do terceiro grupo foi administrada uma solução salina intravenosa. A análise das taxas de sobrevivência ao fim de 1, 2 e 3 anos não demonstrou diferenças estatisticamente significativas entre os grupos (Lana et al., 2007; Misdrop, 2002).

Outro estudo teve como objectivo avaliar o efeito da injecção intravenosa de lipossomas com muramil tripéptido fosfatidiletanolamina (MTP-PE) em cadelas sujeitas a mastectomia para excisão de neoplasias mamárias malignas. Este composto consiste num derivado sintético do muramil dipéptido (MDP) que é um componente natural da parede celular do *Mycobacterium sp.* estimulante do sistema imunitário. A comparação entre os animais sujeitos a este tipo tratamento e os animais controlo (injectados com lipossomas vazios) não demonstrou diferenças estatisticamente significativas nas taxas de recorrência (Lana et al., 2007; Misdrop, 2002).

Resultados similares foram obtidos com felinos, concluindo-se, desta forma, que, até à data, não foi encontrado nenhum modificador da resposta biológica eficaz no tratamento adjuvante das neoplasias mamárias destas espécies animais (Lana et al., 2007).

### **1.6.5 Hormonoterapia**

#### **CANÍDEOS**

A ovariectomia (OVH) em fêmeas jovens é um método reconhecido pela comunidade científica, de prevenção do desenvolvimento de tumores mamários nas cadelas e gatas. Porém, o mesmo não sucede com a realização deste procedimento cirúrgico como terapia adjuvante à mastectomia (Lana et al., 2007). Ao longo dos anos fizeram-se vários estudos que confirmaram que a realização da OVH juntamente com a mastectomia não aumenta o período de sobrevivência dos animais afectados (Lana et al., 2007; Misdrop, 2002). Assim, parecem ser necessários estudos mais criteriosos e com melhor definição das variáveis a analisar (Lana et al., 2007). A ovariectomia também não demonstrou reduzir o risco de metástases à distância, facto justificado pela ausência de receptores hormonais nestes tecidos (Rutteman & Kirpensteijn, 2003).

A realização da ovariectomia em pacientes com tumores mamários só aparenta ser relevante nos animais jovens (com menos de dois anos de idade); com o objectivo de inibir o reaparecimento de neoplasias mamárias benignas ou com o pretexto de promover uma quebra na estimulação hormonal do tecido mamário, conduzindo à sua regressão, de modo a facilitar o reconhecimento de novas lesões neoplásicas (Rutteman & Kirpensteijn, 2003).

A hormonoterapia pode envolver também a utilização de bloqueadores de receptores hormonais. O composto mais conhecido deste grupo é o tamoxifeno, que é largamente utilizado como agente adjuvante no tratamento dos tumores mamários em humanos. No que

diz respeito à espécie canina, a sua utilização não é aconselhada pois os ensaios clínicos revelaram uma elevada incidência de efeitos secundários graves em cadelas: tumefacção vulvar, descargas vaginais, incontinência, infecções do tracto urinário, piómetra de coto e sinais de estro (Lana et al., 2007; Rutteman & Kirpensteijn, 2003).

A avaliação do efeito de antagonistas de hormonas hipotalâmicas e hipofisárias (Goserelina) demonstrou alguma actividade anti-tumoral em 53% dos canídeos contra as neoplasias mamárias caninas positivas para a presença de receptores de estrogénios. Porém, não foi avaliado o seu efeito sobre o crescimento de metástases (Rutteman & Kirpensteijn, 2003; VSSO, 2008a).

### **1.6.5 Terapias adjuvantes**

As neoplasias inoperáveis devido às suas grandes dimensões ou por se tratar de carcinomas inflamatórios podem beneficiar com a radioterapia ou a quimioterapia para diminuir de tamanho, até atingirem dimensões adequadas à sua extirpação (Rutteman & Kirpensteijn, 2003; Straw, 2005). O principal problema é que, a maioria destes animais já desenvolveu metástases à distância no momento da cirurgia. A utilização de quimioterápicos nestes casos não é uma estratégia eficaz para a regressão deste tipo de metástases (Rutteman & Kirpensteijn, 2003).

Os animais com carcinomas inflamatórios podem ser submetidos a um tratamento paliativo com anti-inflamatórios esteróides ou não esteróides e a radioterapia, no entanto, não sobrevivem mais de um mês (Rassnick, 2005; VSSO, 2008a).

Uma analgesia eficaz antes e após a mastectomia é essencial (Moore, 2006) pois as neoplasias mamárias podem causar dor por invasão e por destruição dos tecidos envolventes, por inflamação intensa ou por metastização regional ou à distância (Lorimier, 2007a). A abordagem à dor oncológica tem vindo a ser proposta, pela OMS, num sistema de três etapas: a dor leve deve ser tratada com recurso a drogas não opióides, geralmente anti-inflamatórios não esteróides (AINEs); se a dor persistir ou no caso de dor moderada, deve introduzir-se um “opióide fraco”, tal como o tramadol ou a codeína; se se mantiver ou no caso de dor severa deve introduzir-se um opióide mais forte, como a morfina ou a petidina (Lorimier, 2007a). A utilização dos AINEs, nomeadamente dos inibidores das COX-2, na terapia analgésica dos tumores mamários permite não só diminuir a dor, como obter algum efeito anti-tumoral pois cerca de 50% destas neoplasias apresentam sobre-expressão destas cicloxigenases (Lorimier, 2007a; Rassnick, 2005). Além disso, foi demonstrado que estes fármacos têm a capacidade de sensibilizar os tecidos mamários neoplásicos aumentando o efeito da radioterapia sobre eles (Clifford, 2005). O inibidor das COX-2 mais estudado em medicina veterinária oncológica é o piroxicam, que deve ser fornecido, tanto a canídeos como a felídeos, na dose de 0,3 mg/kg sid (Morrison, 2007a). No Homem, os

inibidores das COX-2 são administrados profilaticamente às pessoas que apresentem um risco genético de desenvolver neoplasias mamárias (Clifford, 2005).

Os animais a quem estejam a ser fornecidos agentes citostáticos devem receber uma terapia adjuvante, de modo a minimizar os efeitos adversos que são sobretudo gastrointestinais. Deste modo, a administração de antieméticos (como o Maropitant), de suplementos alimentares e de estimulantes do apetite é benéfica, não só para impedir a perda de peso mas também para assegurar uma melhor recuperação (Moore, 2006). A ciproheptadina é o estimulante do apetite mais utilizado, sendo particularmente eficaz nos gatos mas com efeito também nos cães. Administra-se na seguinte posologia: 2 mg/gato PO bid; 4 mg/cão PO bid (Simon, 2006).

Os animais com carcinomas mamários devem receber uma dieta baixa em gordura e com elevada proporção proteica após a cirurgia, uma vez que os estudos revelam um aumento da esperança média de vida nos animais alimentados desta forma (Moore, 2006). A suplementação com aminoácidos como a glutamina, a cisteína e a arginina parece favorecer a eficácia dos agentes citostáticos, estimular a resposta imunitária anti-tumoral e potenciar a cicatrização dos tecidos (Ogilvie, 2006). A suplementação com ácidos gordos polinsaturados de cadeia longa está associada a um aumento da qualidade de vida e da esperança média de vida em canídeos mastectomizados, aumentando também a sensibilidade à quimioterapia e radioterapia (Ogilvie, 2006). Outro estudo demonstrou que os animais alimentados com uma dieta de restrição, em oposição a uma dieta *ad libitum*, têm uma maior esperança média de vida quando desenvolvem tumores mamários, apesar da incidência da neoplasia nos grupos ser semelhante (Moore, 2007). O mesmo autor defende que os animais beneficiam com um suplemento vegetal, fonte de antioxidantes, oferecido três vezes por semana.

## 1.7 Prognóstico

### CANÍDEOS

Não existem dados relevantes quanto ao prognóstico das cadelas com tumores mamários malignos não sujeitos a qualquer tipo de tratamento pois quase todos os estudos científicos investigam canídeos nos quais foi realizada uma cirurgia de excisão neoplásica (Misdrop, 2002).

Os estudos de prognóstico oncológico podem ser classificados em dois tipos, quanto às variáveis estudadas: análise univariável e análise multivariável (Misdrop et al., 1999). Ao considerar mais do que uma variável, este último estudo permite identificar factores de prognóstico independentes e portanto mais fiáveis quanto à sua significância (Misdrop, 2002).

Misdrop et al. (1999) coligiram estudos univariáveis e multivariáveis de factores de prognóstico para os tumores mamários, desenvolvidos por vários autores ao longo de vários anos. O resultado dessa compilação está reunido na Tabela 3.

**Tabela 3 – Estudos de factores de prognóstico para as neoplasias mamárias de canídeos**

Características Avaliadas	Estudos Estatísticos											
	U	U	U	M	U	U	U	U	M	U	M	U
Idade	+		-							+	+	
Atraso na abordagem terapêutica		-	-	-	-						-	
Local do tumor			-	-	-	+				-	-	
Tamanho/volume do tumor		+	+	+	-	+	+			-	-	+
Tipo de tumor	-	+	+	+	+/-	+		+	+	+	+	+/-
Infiltração de tecidos moles ou pele		+	+	+	+	+		+	-	+	-	+
Invasão vascular			-	-		+					-	
Grau histológico de malignidade			+	+/-		+		+	+			
Linfonodos com infiltração tumoral	-		-	-		+				+	-	+
Excisão completa do tumor						+		+	-			
Recorrência local								+	+			
Metástases à distância												+

Legenda: (+) – associada ao prognóstico; (-) – não associada ao prognóstico; em branco – não examinado; U – Estudo univariável; M – Estudo multivariável;

Adaptada de: Misdrop et al. (1999)

Dos factores analisados, o tipo de tumor é o que reúne maior consenso quanto à sua relevância como indicador de prognóstico independente (Misdrop et al., 1999). Deste modo, os tumores com indicação de pior prognóstico são:

- Sarcomas: elevada tendência para recorrer e metastizar. Esperança média de vida de 10 meses após a cirurgia de excisão (Misdrop, 2002);
- Carcinossarcomas: apesar do período de sobrevivência pós-cirúrgico ser relativamente longo (em média 18 meses), têm uma elevada tendência para metastizar, aproximando-se

a taxa de mortalidade, por causa neoplásica, dos 100% (Misdrop et al., 1999; VSSO, 2008a);

- Carcinoma anaplásico: forte tendência para recorrer e metastizar, não se aconselhando a extirpação cirúrgica como abordagem única (Misdrop, 2002);

Por outro lado a neoplasia com prognóstico mais favorável é o:

- Carcinoma não infiltrativo (*in situ*): bem delimitados e de comportamento muito pouco invasivo (Misdrop, 2002).

De facto, quanto maior for a diferenciação histológica de um tumor melhor é o seu prognóstico, uma vez que as neoplasias altamente indiferenciadas sofrem uma maior perda da dependência hormonal e portanto são mais agressivas (Moore, 2006).

O carcinoma mamário de apresentação ductal possui até 8× mais probabilidade de causar a morte que os carcinomas puramente glandulares (adenocarcinomas) (Straw, 2005).

A presença de um carcinoma inflamatório associado a qualquer um dos tipos de tumores resulta num prognóstico muito reservado, com morte dos animais em menos de um mês (Bergman, 2007; VSSO, 2008a). Isto deve-se ao facto de 96% dos carcinomas inflamatórios possuírem metástases regionais e 32% metástases à distância no momento do diagnóstico, passando para 100% com metástases regionais e 62% com metástases à distância no momento da eutanásia (VSSO, 2008a). Por outro lado, a presença de reacção imunitária peri-tumoral, constituída por um infiltrado linfocitário, está associada a um prognóstico mais favorável, comparativamente com os animais que não a possuem, uma vez que representa uma reacção imunitária anti-tumoral instituída pelo organismo do hospedeiro contra o processo neoplásico (VSSO, 2008a).

O sistema de estadiamento implementado pela OMS permite estabelecer um ranking de períodos médios de sobrevivência (PMS) e taxas de recorrência (TR), uma vez que cada uma das características que avalia é indicadora de prognóstico (Liptak, 2008; VSSO, 2008a; Yamagami, Kobayashi, Takahashi, & Sugiyama, 1996).

Deste modo:

- Estádio I: PMS – 500 dias, TR – 24%;
- Estádio II: PMS – 420 dias, TR – 68%;
- Estádio III: PMS – 210 dias, TR – 90%;
- Estádio IV: PMS – 90 dias.

A infiltração da pele e tecidos adjacentes foi considerada um importante factor de prognóstico em quase todos os estudos científicos, à excepção de duas análises multivariáveis, colocando-se a hipótese de não se tratar dum factor de prognóstico independente (Misdrop, 2002; Yamagami et al., 1996). De modo semelhante, a infiltração neoplásica dos linfonodos regionais foi considerada um factor de prognóstico relevante em estudos univariáveis mas não nos multivariáveis (Misdrop, 2002; Rutteman & Kirpensteijn,

2003) No entanto, um deles revelou uma probabilidade 3× maior de sobrevivência ao fim de um ano nos canídeos sem metástases nos linfonodos regionais (Moore, 2006).

O volume tumoral revelou importância prognóstica na maioria dos estudos em que foi analisado (Misdrop, 2002; Moore, 2006). Os canídeos com tumores que se apresentam com ulceração da pele tendem a apresentar um menor período de sobrevivência, sendo por isso, um indicador de pior prognóstico (Moore, 2006). Um estudo revelou que 54% dos tumores mamários ulcerados acabam por metastizar, face a 18% nas neoplasias não ulceradas (Rassnick, 2005).

Um outro factor de prognóstico importante é o grau histológico de malignidade, que é determinado pela quantificação da anaplasia, formação tubular, actividade mitótica e pleomorfismo nuclear dos carcinomas mamários de cadelas e gatas, de acordo com a Tabela 4.

O grau histológico de malignidade tem uma elevada importância como factor indicador de prognóstico, facto este constatado, inclusive, por dois estudos multivariáveis (Misdrop et al., 1999).

**Tabela 4 – Sistema de classificação do grau histológico de malignidade da neoplasias mamárias**

<b>Características Microscópicas Avaliadas</b>	<b>Pontuação</b>		
1. Formação tubular: um ponto se apresentar formação tubular bem marcada; três pontos se houver poucos ou nenhum túbulo	1	2	3
2. Hiperchromatismo e Mitoses: um ponto se apenas se observar uma figura hiperchromática ou mitótica ocasionalmente num campo de grande ampliação; dois pontos se existirem duas ou três figuras deste tipo; três pontos se este número for superior.	1	2	3
3. Núcleos de tamanho e forma irregular: um ponto se os nucleos forem relativamente uniformes em termos de tamanho, forma e coloração; três pontos se existir pleomorfismo marcado.	1	2	3

Pontuar cada uma das características e somar as pontuações, fazendo corresponder o somatório ao respectivo Grau de Malignidade:

<b>Somatório</b>	<b>Grau de Malignidade</b>
3 - 5	I
6 - 7	II
8 - 9	III

Legenda: Este sistema de classificação aplica-se exclusivamente aos carcinomas, não podendo ser utilizado para caracterizar os sarcomas mamários.

Fonte: Misdrop (2002).



Nos canídeos não se observaram diferenças de prognóstico nos animais sujeitos a cirurgias mais ou menos conservativas desde que a técnica utilizada permita a excisão completa de todos os tumores presentes respeitando as margens cirúrgicas de segurança (Queiroga, 2008; VSSO, 2008a).

Recentemente, novas características têm sido estudadas e propostas como sendo indicadoras de mau prognóstico, são exemplos disso: elevadas proporções de células na fase S de replicação; dietas ricas em proteína e gordura; ausência de receptores hormonais nas células tumorais; contagens elevadas de AgNORs (Regiões Organizadoras Nucleolares Argirofílicas); e reactividade com anticorpos monoclonais para células mioepiteliais combinada com ausência de reactividade com anticorpos monoclonais para células epiteliais (Misdrop et al., 1999).

A proporção de células na fase S de replicação é um factor de prognóstico bem estudado em humanos e utilizado na caracterização das neoplasias mamárias das mulheres. De modo similar têm-se realizado estudos para tentar estabelecer uma relação prognóstica do mesmo tipo nas cadelas (Misdrop et al., 1999).

Os receptores hormonais das células tumorais, como já foi exposto, estão correlacionados com a evolução para a malignidade e, por isso, quanto menor for este número, maior a probabilidade de se tratar de um tumor maligno ou mesmo de crescimento metastático possuindo, desta forma, um pior prognóstico (Moore, 2006).

A disponibilidade comercial de marcadores celulares, tais como o Ki 67 e o PCNA, vieram permitir um acesso mais generalizado dos patologistas a novas ferramentas indicadoras de prognóstico, podendo, desta forma, produzir relatórios histopatológicos mais completos e informativos (Misdrop et al., 1999). O Ki 67 é um marcador imuno-histoquímico da proliferação celular aumentado nos casos de neoplasias com maior probabilidade de desenvolver metástases. Uma marcação elevada foi também relacionada com a diminuição da esperança média de vida (Moore, 2006). O PCNA é igualmente um marcador de proliferação celular que pode ser identificado por técnica imuno-histoquímica no núcleo de células em divisão ou em processos de reparação de ADN. Do mesmo modo que o Ki 67, o aumento do PCNA revelou uma associação estatisticamente significativa com a diminuição da esperança média de vida em animais com tumores mamários (Queiroga & Lopes, 2002). Posto isto, é importante reter que a avaliação dos factores de prognóstico deve ser sempre realizada no contexto de cada caso clínico individual (Misdrop et al., 1999). Por exemplo, um determinado tipo de tumor considerado de melhor prognóstico pode, por vezes, apresentar extensa capacidade infiltrativa e metastática, enquanto um tumor de pior prognóstico pode apresentar baixa capacidade infiltrativa e, por isso, conferir maior tempo de sobrevivência ao animal. Por esta razão, a OMS defende que no relatório histopatológico deve constar, não só o tipo de neoplasia, mas também outros factores indicadores de prognóstico, tais como o grau de infiltração nos tecidos envolventes e o grau histopatológico de malignidade. Estes

elementos, em conjunto com outros dados como a idade e o tamanho do tumor, devem proporcionar informação prognóstica satisfatória (Misdrop et al., 1999).

A proporção de animais sujeitos, exclusivamente, a um tratamento cirúrgico, que acabam por perecer devido ao processo neoplásico é de 40% a 60%, a maioria dos quais nos dois primeiros anos após a excisão tumoral (Rutteman & Kirpensteijn, 2003).

O prognóstico é muitas vezes expresso como a percentagem de animais vivos ao fim de um ou dois anos após a realização de uma primeira mastectomia. No entanto, o período de sobrevivência pode ser influenciado por inúmeros factores que não estão directamente relacionados com as neoplasias mamárias. Por essa razão, muitos estudos optam pela avaliação do período pós-cirúrgico livre de doença (Misdrop, 2002). Dois estudos realizaram este tipo de análise, verificando que 27% e 55% dos animais, respectivamente, permaneciam livres de desenvolvimento neoplásico ao fim de dois anos (Misdrop, 2002).

Recentemente, um estudo reportou um aumento da taxa de sobrevivência nas cadelas ovariohisterectomizadas até 2 anos antes da mastectomia (esperança média de vida de 755 dias), comparativamente com as cadelas inteiras ou ovariohisterectomizadas mais de 2 anos antes da mastectomia mas depois dos 2 anos de idade (301 e 286 dias respectivamente) (Sorenmo, Shofer, & Goldschmidt, 2000). Alguns aspectos deste estudo parecem-nos incorrectos, nomeadamente pela presença de maior número de outros indicadores de prognóstico positivos no primeiro grupo de animais. É ainda de salientar que a ovariohisterectomia no momento da mastectomia não constitui um factor indicador de prognóstico (Moore, 2006).

A avaliação das causas de morte em cadelas com tumores mamários, após mastectomia, revelou que a metastização é a principal causa de morte nestes animais (75 em 178 casos), surgindo a dispneia como principal sinal clínico deste processo (45 em 178 casos). O envolvimento de outros órgão e/ou da pleura sem envolvimento pulmonar é raro. As outras causas de óbito mais frequentes nos canídeos com neoplasias mamárias são a recorrência local (39 em 178 casos) e as doenças concomitantes (63 em 178 casos) (Misdrop, 2002).

## FELÍDEOS

As neoplasias mamárias felinas caracterizam-se por um prognóstico reservado, uma vez que, nesta espécie, a proporção de tumores histologicamente malignos é muito superior à de tumores benignos, apresentando, para além disso, um comportamento tipicamente invasivo (Misdrop et al., 1999). A avaliação de carcinomas mamários em gatas revelou que 88% dos animais apresentavam infiltração nos tecidos adjacentes, 53% invasão vascular e 27% invasão neoplásica nos linfonodos regionais (Misdrop, 2002). Para além disso, 66% dos gatos sujeitos a mastectomia acabam por ter recorrência local (Ogilvie, 2005). Talvez por esta razão, o número de estudos prognósticos é muito inferior ao existente para a espécie canina. Uma modelo estatístico analisou várias características de gatas com

neoplasias mamárias e, numa abordagem univariável, encontrou dezassete factores com relevância prognóstica. Depois foi realizado um estudo multivariável desses 17 factores, permanecendo 6 como factores de prognóstico independentes: a idade, o diâmetro do tumor primário, a presença de linfonodos com infiltração neoplásica, o índice mitótico e a excisão cirúrgica (Misdrop et al., 1999). Assim o prognóstico encontra-se agravado com o aumento da idade do animal e do diâmetro do tumor primário, com a presença de infiltração neoplásica a nível do linfonodos regionais e a presença de um elevado índice mitótico, e com a excisão cirúrgica incompleta da massa tumoral (Misdrop et al., 1999).

A presença de infiltrados linfóides peri-tumorais está associada, ao contrário da espécie canina, a uma diminuição do período de sobrevivência dos animais (Misdrop, 2002).

As contagens de AGNORs também têm sido estudadas na espécie felina tendo-se verificado a mesma associação que na espécie canina, ou seja um agravamento do prognóstico com o aumento das contagens (Bergman, 2007).

Um estudo univariável identificou a dimensão do tumor como sendo o factor de prognóstico mais importante, uma vez que as gatas com tumores mamários de tamanho inferior a 8 cm apresentaram um período livre de doença neoplásica superior às gatas com tumores de maiores dimensões (Misdrop, 2002). Segundo Rutteman e Kirpensteijn a esperança média de vida das gatas com tumores mamários de diâmetro superior a 3 cm é de 4 a 6 meses após cirurgia, enquanto as gatas com neoplasias inferiores a 2 cm têm mais de três anos de esperança média de vida. Isto corrobora a importância do diagnóstico e tratamento precoces. Uma análise prognóstica global do diâmetro da neoplasia e da presença de metastização regional e à distância permitiu calcular a esperança média de vida em gatas mastectomizadas consoante o estágio determinado pelo sistema TNM implementado pela OMS. Desse modo: estágio I – 29 meses; estágio II – 12,5 meses; estágio III – 9 meses; estágio IV – 1 mês (Moore, 2006).

Tal como na espécie canina, os carcinomas simples, os carcinomas das células escamosas e os sarcomas estão associados a um mau prognóstico devido à sua tendência para metastizar e recorrer localmente, apresentando um período médio de vida pós-cirúrgico de cerca de 10 meses (Misdrop, 2002). Por seu lado, os carcinomas não infiltrativos (*in situ*) e os carcinosarcomas apresentam prognósticos mais favoráveis, com períodos de sobrevivência médios superiores a 18 meses (Misdrop, 2002).

A realização de técnicas cirúrgicas mais invasivas (mastectomia uni ou bilateral) aumentou significativamente o período livre de doença neoplásica, quando comparadas com a realização de cirurgias mais conservativas (mastectomia simples ou regional), de 300 a 325 dias para 575 a 1300 dias. No entanto, a esperança média de vida destes animais não aumentou (Fan, 2007; Misdrop, 2002; Moore, 2006).

Os felídeos que apresentem neoplasias bem diferenciadas e com baixos índices mitóticos tendem a sobreviver mais tempo que os animais com neoplasias indiferenciadas e em que

se observem muitas figuras mitóticas (Ogilvie, 2005). Calculou-se que os felídeos com neoplasias muito indiferenciadas não atingem os 12 meses de vida pós-cirurgia. Os altos índices mitóticos diminuem a esperança média de vida para 12,4 meses, face aos 22,4 meses observados nos animais com tumores com estes índices baixos (VSSO, 2008b).

Recentemente emergiu um interesse particular pelo estudo de marcadores celulares como indicadores de prognóstico, devido ao papel que desempenham nos diferentes processos de tumorigénese (Lana et al., 2007). Um estudo dirigido à identificação da ciclina A (proteína reguladora da progressão do ciclo celular) revelou que 46% das gatas com tumores mamários malignos eram positivas para este marcador, enquanto todos os animais com tecidos benignos eram negativos (Lana et al., 2007). De modo inverso, a caderina-E, molécula de adesão celular, foi reportada como ausente ou diminuída em 70% dos carcinomas mamários felinos comparativamente com o tecido mamário normal (Lana et al., 2007).

Os felinos em que foram detectadas maiores quantidades do gene HER2 revelaram um pior prognóstico, apresentando uma esperança média de vida pós-cirúrgica de 14,6 meses face aos 18,7 meses de período médio de sobrevivência das gatas negativas ao HER2 (Fan, 2007).

Estudos de marcação imuno-histoquímica do factor de crescimento do endotélio vascular (ou VEGF) têm vindo a ser desenvolvidos no âmbito da investigação de tecidos mamários malignos em gatas. Até à data, verificou-se que uma grande percentagem das células que marcaram positivamente para este factor se encontra correlacionada com um prognóstico desfavorável, podendo, deste modo, vir a constituir um indicador de prognóstico fiável (Lana et al., 2007).

Devido ao comportamento agressivo dos tumores mamários felinos, a abordagem terapêutica com recurso exclusivo à cirurgia não se tem revelado suficiente para promover a cura, verificando-se uma taxa de sobrevivência um ano após a cirurgia de 47% a 50% e dois anos após a cirurgia de 32% (Fan, 2007). A principal causa de morte nos gatos com neoplasias mamárias é a metastização e/ou a recorrência tumoral (61% dos casos), apresentando-se as metástases pulmonares (76%) e as pleurais (40%) como as mais encontradas na necrópsia (Misdrop, 2002).

## 1.8 Estudos em curso

O principal objectivo dos novos estudos no campo da oncologia veterinária, tal como na medicina humana, é, invariavelmente, a descoberta de novos meios de tratamento para animais que sofram ou apresentem um elevado risco de desenvolver processos metastáticos, de modo a utilizá-los como adjuvantes ao tratamento cirúrgico (Khanna, 2005; Misdrop, 2002). Khanna (2005) é da opinião que, independentemente de quão promissores pareçam ser as novas terapêuticas desenvolvidas, é previsível que as células neoplásicas acabem por conseguir ultrapassar cada uma delas.

Estas novas terapêuticas podem ser divididas em 4 grupos, de acordo com a fase do desenvolvimento metastático em que vão actuar (Khanna, 2005):

- Infiltração: a invasão dos tecidos adjacentes às neoplasias mamárias inicia-se pela destruição da matriz extracelular, mediado por uma série de enzimas, entre elas as metaloproteinases (MMP). Assim, o objectivo é utilizar inibidores das MMP como a doxíciclina, de modo a prevenir o início do processo infiltrativo. Até à data os estudos desta terapêutica não têm sido bem sucedidos (Khanna, 2005; Schuh, 2005);
- Evasão ao sistema imunitário:
  - Imunoterapia não específica: tema discutido no capítulo “Imunoterapia”. Até à data sem resultados satisfatórios;
  - Imunoterapia específica: a gp-96 é uma glicoproteína do retículo endoplasmático que parece estar envolvida no sistema de processamento dos antígenos, apresentando-os às células do complexo de maior histocompatibilidade I e II, desenvolvendo-se desse modo uma resposta imunitária sistémica. É possível que a oferta de gp-96 a pacientes com patologias tumorais permita que estas glicoproteínas apresentem os antígenos neoplásicos ao sistema imunitário do hospedeiro, desenvolvendo-se uma resposta imunitária anti-tumoral capaz de suprimir a progressão metastática (Nicchitta, 2007). No entanto, o principal modo de gerar uma resposta imunitária específica num organismo é criar uma vacina com antígenos tumorais contra a neoplasia pretendida (Khanna, 2005);
  - Imunoterapia adoptiva: consiste em fornecer anticorpos a um animal portador de neoplasia (Khanna, 2005). Vários autores reportaram a existência de uma grande quantidade de complexos imunes, contendo antígenos tumorais e imunoglobulinas, em canídeos afectados por este tipo de tumor. Estes complexos imunes favorecem a progressão do desenvolvimento neoplásico, pois têm propriedades imunossupressoras e bloqueadoras dos agentes citotóxicos (Misdrop, 2002). Com os desenvolvimentos na área dos anticorpos monoclonais, a possibilidade de criar anticorpos que detectem os antígenos dos carcinomas mamários pode tornar-se uma realidade (Misdrop, 2002). É o caso do Herceptin® (trastuzumabe), que é um

anticorpo desenvolvido para se ligar aos receptores HER2 em mulheres com carcinoma mamário HER2 positivo. Deste modo a multiplicação celular é retardada e as células tumorais são marcadas para posterior destruição por parte do sistema imunitário (Cleveland Clinic Cancer Center, 2005);

- Imunoterapia com citocinas: administração de produtos do sistema imunitário (citocinas) de modo a estimular a resposta imunitária do organismo. Até ao momento são escassos os resultados confirmados. Todavia, as perspectivas são que este tipo de terapia venha a funcionar apenas como adjuvante à vacinação (Khanna, 2005);
- Sobrevivência à distância: consiste na utilização de pequenas moléculas que inibem os sinais de transdução dos receptores de factores de crescimento associados ao desenvolvimento cancerígeno (Khanna, 2005). É o caso do Gefitinib e do Erlotinib, que são agentes bloqueadores do receptor do factor de crescimento epidérmico que estão recentemente a ser utilizados nos tumores mamários humanos (Fan, 2007).
- Angiogénese: a instalação de metástases em qualquer parte do organismo só é possível se for assegurado o respectivo aporte sanguíneo. Os estudos desenvolvidos nesta área têm como objectivo desenvolver agentes que inibam a formação destes novos vasos, tendo-se já observado a regressão de metástases cancerígenas, em cães com diferentes neoplasias, através da administração de péptidos anti-angiogénicos de trombospondina-1 (Khanna, 2005).

## **2. ESTUDO-DE-CASO**

### **2.1 Objectivos**

Foi realizado um estudo retrospectivo observacional dos animais apresentados à consulta no Hospital Veterinário de Almada (HVA), no ano de 2008, com o objectivo de caracterizar as ocorrências de neoplasias, seleccionando, posteriormente apenas os canídeos e felídeos com tumores mamários.

A análise exaustiva das fichas clínicas e dos exames complementares realizados nestes animais pretendeu recolher todas as informações consideradas relevantes, para avaliar a conformidade destas, face aos dados recolhidos na pesquisa bibliográfica.

Finalmente, pretendemos dar a conhecer aos clínicos veterinários, as principais apresentações clínicas e histológicas e seus significados, de modo a potenciar e acelerar a prevenção, o diagnóstico e o tratamento das neoplasias mamárias em cadelas e gatas.

### **2.2 Material e métodos**

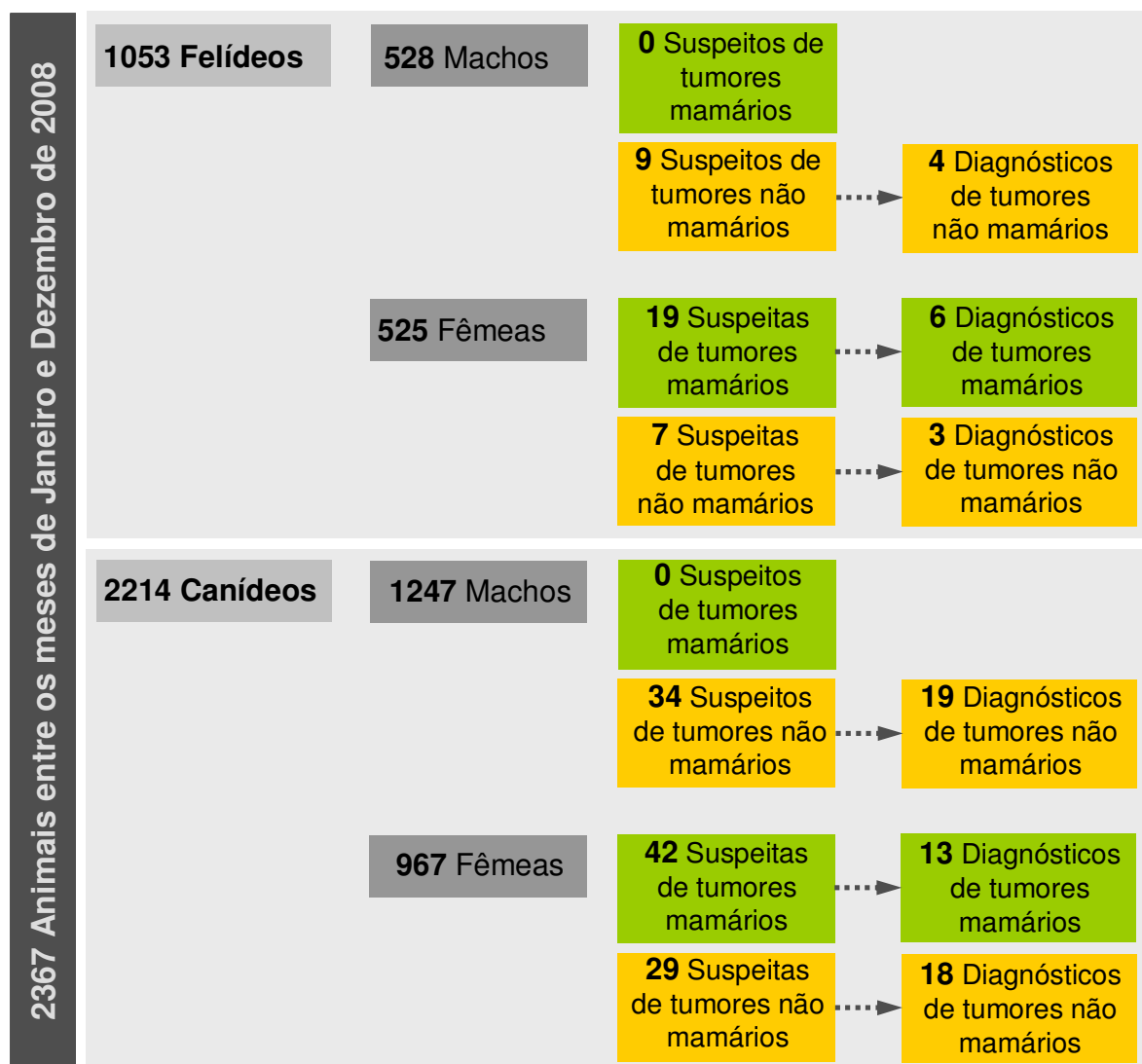
O presente estudo foi desenvolvido no Hospital Veterinário de Almada, durante a realização de um estágio curricular na área de clínica e cirurgia de pequenos animais, com a duração de cinco meses. Os dados recolhidos têm origem na pesquisa da base de dados das fichas clínicas dos animais apresentados à consulta de Janeiro a Dezembro de 2008, no referido hospital, armazenados num sistema de gestão de base de dados que utiliza o software Wquercus®. Este software é utilizado pelo corpo clínico do HVA para armazenar toda a informação relativa aos animais atendidos nas suas instalações, contendo, não só as respectivas fichas de consulta, mas também todos os resultados referentes a exames complementares de diagnóstico executados.

Na base de dados do HVA constam 2367 fichas de animais apresentados à consulta no período entre Janeiro e Dezembro de 2008, correspondendo a 2214 canídeos (1247 cães e 967 cadelas) e a 1053 felídeos (528 gatos e 525 gatas).

Na espécie canina 785 animais eram de raça indeterminada e 1429 pertenciam a uma de 64 raças diferentes, enquanto na espécie felina 822 eram de raça indeterminada e 231 pertenciam a uma de 8 raças diferentes (a distribuição dos animais estudados, em função da espécie, sexo e raça encontra-se na tabela do Anexo 2).

O Diagrama 3 esquematiza a amostra populacional estudada de acordo com os critérios de inclusão abaixo referidos.

**Diagrama 3 – Pesquisa realizada no software “Wquercus”**



Foi analisado o historial clínico de cada um dos 3267 animais pesquisando indicações de suspeitas de tumor e/ou exames complementares que o corroborassem. Foram classificados como “suspeitos de tumores” todos os animais em que, pela respectiva observação física, laboratorial e/ou imagiológica, o médico veterinário incluiu na lista de diagnósticos diferenciais uma patologia neoplásica. Estes foram posteriormente divididos em “suspeitos de tumor mamário” e “suspeitos de tumor não mamário”, de modo a seleccionar os casos de interesse para este estudo. Assim, os animais “suspeitos de tumores mamários” compreendem todos aqueles em que, à consulta, foram detectados um ou mais nódulos localizados nas glândulas mamárias. A classificação de “diagnóstico de tumor” foi conferida a todos os animais em que a suspeita de neoplasia foi confirmada por um diagnóstico definitivo obtido por meio de observação histopatológica ou citológica.

Os tumores mamários foram todos diagnosticados através de análise histopatológica após excisão cirúrgica dos nódulos por mastectomia. A histopatologia foi realizada no laboratório



de anatomia patológica veterinária, Segalab, tendo sido classificados de acordo com o sistema de classificação histológica da OMS (Misdrop et al., 1999).

Para cada um dos animais com diagnóstico definitivo de tumor mamário (N=19) foram registadas as variáveis seguintes:

- Espécie;
- Raça;
- Idade;
- Apresentação clínica:
  - Cadeias mamárias afectadas;
  - Número de nódulos (único/múltiplos);
  - Ulceração cutânea;
  - Sintomatologia de causa neoplásica;
- Factores ambientais internos e externos:
  - Estado reprodutivo (inteiras/ovariohisterectomizadas);
  - Utilização de contraceptivos;
  - Alimentação;
  - Patologias concomitantes;
- Classificação histológica da neoplasia mamária através do sistema de classificação da OMS (Misdrop et al., 1999);
- Metastização regional e à distância;
- Alterações nos exames complementares de diagnóstico não imagiológicos;
- Sobrevivência após a mastectomia.

A caracterização dos animais quanto ao género não se revelou necessária uma vez que se tratavam exclusivamente de fêmeas.

De acordo com o Sistema de estadiamento TNM formulado pela OMS, os tumores mamários podem ser classificados de acordo com três parâmetros: T – tamanho do tumor (T1 – menor que 3 cm nos canídeos e menor que 2 cm nos felídeos, T2 – entre 3 e 5 cm nos canídeos e entre 2 e 3 cm nos felídeos, T3 – maior que 5 cm nos canídeos e maior que 3 cm nos felídeos); N – metastização nos linfonodos regionais (N0 – ausente, N1 – presente); e M – metastização à distância (M0 – ausente, M1 – presente) (Lana et al., 2007).

O tamanho do tumor não foi possível aferir na maioria dos casos uma vez que, tratando-se de um estudo retrospectivo, esta informação nem sempre estava presente no historial clínico dos animais.

A metastização regional foi avaliada pela presença de infiltração neoplásica nos linfonodos regionais, ou seja nos linfonodos inguinais superficiais direito e esquerdo e nos linfonodos axilares direito e esquerdo (Lana et al., 2007; Rutteman & Kirpensteijn, 2003). Os primeiros foram removidos sempre que se fez a excisão dos dois pares de glândulas mamárias mais caudais, removendo-se ambos nas mastectomias bilaterais ou apenas o ipsilateral em

mastectomias simples, regionais ou unilaterais. Estes linfonodos seguiram, juntamente com o restante material excisado, para análise histopatológica de modo a serem caracterizados quanto à presença de infiltração neoplásica.

Quanto aos linfonodos axilares, só devem ser removidos caso apresentem sinais de envolvimento no processo neoplásico, nomeadamente se estiverem aumentados (Lana et al., 2007; Rutteman & Kirpensteijn, 2003). Assim sendo, tal como Queiroga e Lopes (2002) defenderam no seu trabalho, sempre que não se procedeu à excisão destes linfonodos admitiu-se, para o estudo, que se tratavam de linfonodos não infiltrados (N0).

A metastização à distância ocorre devido à dispersão de células neoplásicas através da corrente sanguínea e/ou linfática, conduzindo à formação de metástases com localização diferente e não adjacente à do tumor primário. Os locais de metastização dos tumores mamários incluem o pulmão, a pleura, os linfonodos pré-escapulares, esternais ou inguinais profundos, o fígado, os rins, o diafragma, as glândulas adrenais, o coração, a pele e o osso (Lana et al., 2007; Misdrop, 2002; Rutteman & Kirpensteijn, 2003; VSSO, 2008a, 2008b).

Este estudo avaliou a presença de metástases à distância em cada um dos sujeitos diagnosticados com neoplasias mamárias através da análise de duas projecções radiográficas do tórax (laterolateral e ventrodorsal) e da descrição do exame físico do animal. Alguns (N=5) foram também sujeitos a outros exames imagiológicos como a ecografia e/ou o raio X abdominal.

Vários exames complementares foram realizados de modo a aferir o estado geral de cada um dos animais: análises sanguíneas (hemograma, proteínas totais, albumina, glicose, alanina aminotransferase (ALT), fosfatase alcalina, ureia, creatinina e ionograma – Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> e Cl<sup>-</sup>), provas de coagulação, electrocardiograma, urianálise e doseamento de cálcio sérico.

Estes exames complementares de diagnóstico forneceram informação quanto à integridade e função de diferentes órgãos e possível presença de metástases e/ou patologias concomitantes.

Os valores de referência utilizados para avaliar as análises sanguíneas foram os mesmos utilizados no Hospital Veterinário de Almada para realizar esta tarefa e encontram-se descritos nos Anexos 2 e 3.

## 2.3 Resultados

Durante o ano de 2008 foram diagnosticadas 63 neoplasias no Hospital Veterinário de Almada, das quais 19 eram tumores da glândula mamária. Com base no sistema de classificação de neoplasias de animais domésticos, instituída pela Organização Mundial de Saúde (AFIP, 1999), a Tabela 5 esquematiza a distribuição destes tumores, tendo em conta o grupo de neoplasias em que se inserem e a espécie afectada.

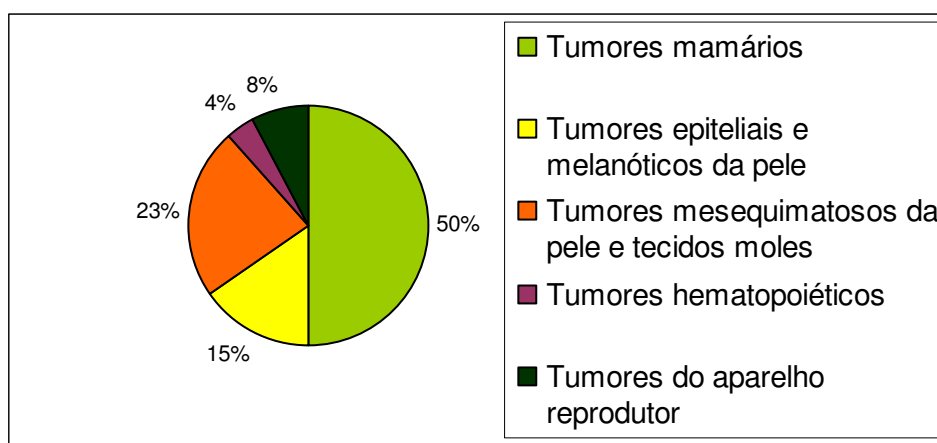
**Tabela 5 – Distribuição dos tipos de tumores nas espécies canina e felina**

<b>Tipos de Tumores</b>	<b>Canídeos</b>	<b>Felídeos</b>
Tumores mamários	13	6
Tumores mesenquimatosos da pele e tecidos moles	13	4
Tumores epiteliais e melanóticos da pele	12	2
Tumores hematopoiéticos	5	2
Tumores ósseos	0	1
Tumores do aparelho reprodutor	3	0
Tumores do sistema digestivo	2	0
<b>Total (N)</b>	<b>48</b>	<b>15</b>

Da totalidade das neoplasias detectadas em 2008 constatou-se que 48 ocorreram em canídeos enquanto apenas 15 se desenvolveram na espécie felina. Assim, tendo em conta a base de dados estudada, verificou-se uma prevalência do desenvolvimento de neoplasias de 2,17% nos canídeos e de 1,42% nos felídeos.

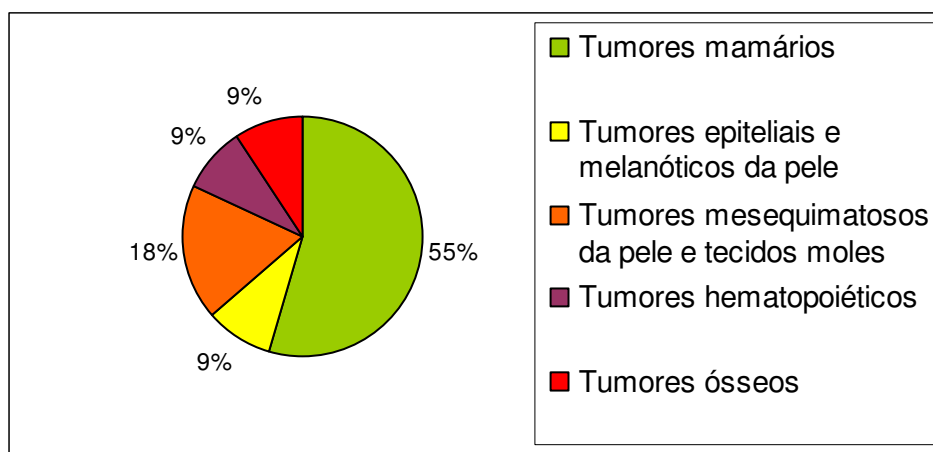
Das 63 neoplasias diagnosticadas, 37 afectavam fêmeas: 26 em cadelas (41,3 %) e 11 em gatas (17,5 %); 26 afectavam machos: 22 em cães (34,9 %) e 4 em gatos (6,3 %); não se tendo verificado a presença de qualquer caso, suspeito ou diagnosticado, de tumor da glândula mamária nos machos de ambas as espécies. Deste modo, os Gráficos 1 e 2 ilustram apenas a distribuição dos diferentes tipos de neoplasias nas fêmeas felinas e caninas, respectivamente.

**Gráfico 1 – Distribuição dos tumores em cadelas**



Canídeos (N = 26)

**Gráfico 2 – Distribuição dos tumores em gatas**



Felídeos (N = 11)

Com base nestes resultados verificou-se que os tumores mamários são as neoplasias mais comuns das fêmeas de ambas as espécies, representando mais de metade dos casos estudados de desenvolvimento neoplásico. Logo a seguir encontram-se os tumores mesenquimatosos da pele e dos tecidos moles, constituindo 23% das neoplasias das cadelas e 18% das neoplasias das gatas.

#### **Caracterização da população com tumores mamários:**

Os dados utilizados para caracterização da população com neoplasias mamárias estão na tabela do Anexo 4.

##### **• Espécie**

Dos 19 casos de tumores da glândula mamária diagnosticados em 2008, 13 pertenciam a fêmeas da espécie canina, enquanto apenas 6 pertenciam a fêmeas da espécie felina, o que corresponde a uma prevalência de 1 em 100 cadelas em risco (1,34%) e 1 em 100 gatas em risco (1,14%). No entanto, da análise global da base de dados do Hospital Veterinário de Almada, verificou-se que o número de casos suspeitos de neoplasia mamária que não chegaram a ser diagnosticados (N=42) é 2,5× superior ao número de casos com diagnóstico definitivo estabelecido.

A falha na confirmação do diagnóstico deveu-se a:

- Problemas de disponibilidade financeira - tendo os proprietários optado apenas pela realização de mastectomia sem envio do material removido para análise histopatológica (N=2);
- Estado muito avançado da doença - devido a possível metastização à distância, que resultaram em morte do animal ou levaram os seus proprietários a optar pela eutanásia (N=13);
- Decisão dos proprietários em não fazer nada - após elucidação por parte do médico veterinário dos riscos envolvidos (N=27; 64%).

Se somarmos a estes 42 casos suspeitos, os 19 confirmados histopatologicamente, obtemos uma prevalência de tumores da glândula mamária provavelmente mais próxima da real: 4 em 100 cadelas em risco (4,34%) e 4 em 100 gatas em risco (3,62%).

#### • Raça

As 13 cadelas diagnosticadas com neoplasias mamárias pertenciam a quatro raças diferentes: Bichon Maltês (N=2); Boxers (N=2); Caniches (N=5) e Retriever do Labrador (N=1); enquanto as restantes eram de raça indeterminada (N=3).

As cadelas da amostra populacional estudada pertenciam a 50 raças diferentes, entre elas: 0,7% Bichon Maltês; 5% Boxers; 21% Caniches; 2% Retriever do Labrador; e 34% eram de raça indeterminada (N=967).

Embora o número de caniches com neoplasias mamárias seja mais elevado que o das restantes raças não foi possível explorar a associação estatística entre a raça Caniche e a ocorrência de tumores mamários ( $\chi^2 = 2,34$ ;  $p = 0,126$ ).

Nos felídeos, os 6 casos diagnosticados com tumores mamários afectaram 5 gatas de raça indeterminada e apenas 1 de raça siamesa.

As gatas da amostra populacional estudada pertenciam a 6 raças diferentes, entre elas: 7% Siamesas; e 78% eram de raça indeterminada.

#### • Idade

A caracterização etária da população com neoplasias mamárias encontra-se representada na Tabela 6, em termos gerais e especificamente nos canídeos e nos felídeos.

**Tabela 6 - Caracterização etária das cadelas e gatas com tumores mamários**

	<b>CANÍDEOS (N=13)</b> <b>Idade (anos)</b>	<b>FELÍDEOS (N=6)</b> <b>Idade (anos)</b>
<b>Máximo</b>	14	15
<b>Mínimo</b>	7	8
<b>Média</b>	10,6	10,8
<b>Mediana</b>	11,0	10,5
<b>Desvio padrão</b>	2,1	2,5
<b>IC (95%)</b>	9,5 - 11,8	8,9 - 12,8

A faixa etária das cadelas com neoplasias mamárias variou entre os 7 e os 14 anos de idade, apresentando uma média de 10,6 anos. Estima-se, com um erro de 5%, que as cadelas com tumores mamários apresentem uma idade compreendida entre os 9,5 e os 11,8 anos.

Nas gatas com neoplasias mamárias as idades variaram entre os 8 e os 15 anos, sendo a média de 10,8 anos e o Intervalo de Confiança (95%), para a idade apresentada pelos felídeos com tumores deste tipo, de 8,9 a 12,8 anos. Este intervalo é maior nas gatas que nas cadelas uma vez que o desvio padrão obtido a partir da amostra é também maior.

- **Apresentação clínica e Recidivas**

O Diagrama 4 representa a distribuição dos casos diagnosticados com neoplasias da glândula mamária de acordo com a apresentação clínica individual (cadeias mamárias afectadas, número de nódulos e ulceração) e a presença de recidiva.

**Diagrama 4 – Apresentação clínica e recidivas das cadelas e gatas com neoplasias mamárias**

<b>Espécie</b>	<b>Recidiva</b>	<b>Cadeias mamárias afectadas</b>	<b>Número de nódulos</b>	<b>Ulceração</b>
<b>13 Cadelas</b>	<b>1 Recidiva</b>	<b>1 Ambas cadeias afectadas</b>	<b>1 Vários nódulos</b>	<b>1 Com ulceração</b>
	<b>12 Primeira apresentação</b>	<b>7 Ambas cadeias afectadas</b>	<b>7 Vários nódulos</b>	<b>7 Sem ulceração</b>
		<b>3 Cadeia direita afectada</b>	<b>2 Vários nódulos</b>	<b>2 Sem ulceração</b>
			<b>1 Nódulo único</b>	<b>1 Sem ulceração</b>
		<b>2 Cadeia esquerda afectada</b>	<b>1 Vários nódulos</b>	<b>1 Sem ulceração</b>
			<b>1 Nódulo único</b>	<b>1 Sem ulceração</b>

**Diagrama 4 (continuação) – Apresentação clínica e recidivas das cadelas e gatas com neoplasias mamárias**

6 Gatas	1 Recidiva	2 Cadeia esquerda afectada	1 Vários nódulos	1 Com ulceração
			1 Nódulo único	1 Com ulceração
	5 Primeira apresentação	1 Cadeia esquerda afectada	1 Nódulo único	1 Sem ulceração
		3 Ambas cadeias afectadas	3 Vários nódulos	1 Com ulceração
				2 Sem ulceração
Total				
	10,5% Recidiva 89,5% Primeira apresentação	42% Uma cadeia 58% Ambas cadeias	79% Vários nódulos 21% Nódulo único	21% Com ulceração 79% Sem ulceração

- **Recidiva:**  
Duas das 19 fêmeas (10,5%) com neoplasias mamárias constituíam recidivas de tumores desta glândula, sendo representadas por um canídeo e um felídeo. Tendo em conta a amostra populacional em estudo, a proporção de neoplasias recidivantes, tanto nas cadelas quanto nas gatas, é reduzida (7,7% nas cadelas; 16,7% nas gatas).
- **Cadeias mamárias afectadas:**  
Apenas uma cadeia mamária era portadora de neoplasia em 8 dos animais diagnosticados (5 canídeos e 3 felídeos), afectando 4 deles a cadeia esquerda e 3 a cadeia direita. O oitavo caso dizia respeito a um animal em que os nódulos mamários se encontravam na cadeia esquerda, mas que, três anos antes, tinha extirpado uma neoplasia mamária maligna, por mastectomia simples, da glândula mamária I1 da cadeia direita.  
Os restantes 11 animais (8 canídeos e 3 felídeos) tinham tumores mamários em ambas as cadeias, incluindo-se nestes um caso de recidiva que em 2007 afectava

apenas a cadeia mamária direita, tendo sido excisado, mas recidivando no ano de 2008 já com as duas cadeias envolvidas.

- Número de nódulos:

79% dos animais diagnosticados com tumores mamários apresentavam já vários nódulos ( $\geq 2$ ) no momento da primeira avaliação clínica.

- Ulceração:

A ulceração da pele sobrejacente aos nódulos mamários foi observada numa pequena proporção dos casos identificados (apenas 4 em 19), constituindo, um deles, uma situação de neoplasia extremamente avançada, já com metastização regional e à distância. No entanto, os outros três casos, ao contrário deste, pertenciam a animais da espécie felina, o que representa uma proporção de gatas com neoplasias mamárias com ulceração cutânea de 50%.

Dos 4 casos com ulceração dois deles envolviam apenas a cadeia mamária esquerda enquanto os outros dois englobavam ambas as cadeias.

Quanto ao número de nódulos presentes nas glândulas mamárias verificou-se que 3 dos animais com ulceração cutânea apresentavam vários nódulos (um canídeo e dois felídeos), enquanto apenas um caso tinha apresentação única.

Os dois casos de recidivas identificados neste estudo apresentavam ulceração cutânea sobre as massas mamárias tumorais.

- Sintomatologia de causa neoplásica:

Apenas três animais apresentaram sintomatologia compatível com desenvolvimento neoplásico. Um deles possuía um aumento dos linfonodos poplíteos, devido a uma possível reacção inflamatória mais intensa, uma vez que as glândulas mamárias afectadas eram os dois pares mais caudais (A2 e I1). Outro caso foi o de um animal em estado terminal devido à metastização do tumor mamário, caracterizando-se a sua sintomatologia por: edema extenso dos membros posteriores e claudicação, prostração e anorexia. O terceiro caso foi o de uma gata em que o mamilo apresentava sinais de alteração da sua morfologia normal, com drenagem de líquido sanguinolento.

- **Factores ambientais internos e externos**

- Estado reprodutivo:

Todos os animais diagnosticados com tumores da glândula mamária eram fêmeas inteiras, à excepção de três animais, com história prévia de neoplasias mamárias, em que a ovariectomia foi realizada aquando da primeira mastectomia de excisão tumoral.



- Utilização de contraceptivos:  
Devido à escassez de informação a este respeito, não foi possível determinar a utilização de contraceptivos na maioria dos animais, existindo apenas registos de que 4 tomavam a pílula contraceptiva desde os primeirosaios, e de um modo regular.
- Alimentação:  
A maioria dos animais deste estudo (13 em 19) tinha como alimentação uma mistura de comida caseira e ração, 5 alimentavam-se exclusivamente de ração (não havendo, no entanto, indicação de qual a marca em causa) e apenas um comia unicamente comida caseira.  
A comida caseira era constituída, na maioria dos casos, por arroz, frango e/ou vísceras no caso dos canídeos e por peixe no caso dos felídeos.
- Patologia concomitante:  
Dos animais diagnosticados com neoplasias mamárias 14 apresentavam patologia concomitante, enquanto apenas 5 (3 cadelas e 2 gatas) apareceram à consulta tendo como única afecção os nódulos mamários. A Tabela 7 indica a patologia apresentada por estes 14 animais, sendo importante referir que a maioria deles apresentava mais do que um tipo de patologia concomitante aos tumores mamários, e daí o somatório do número de casos de cada patologia apresentada ser superior ao número de animais diagnosticados com neoplasias mamárias.

**Tabela 7 – Patologia concomitante aos casos de tumores mamários diagnosticados em 2008**

<b>Tipo de Patologia</b>	<b>N.º Casos</b>		<b>Patologia Concomitante</b>	<b>N.º Casos</b>
Outras Neoplasias	5	das quais:	- Carcinoma das células escamosas + hemangioma cavernoso + melanoma	1
			- Leiomioma	2
			- Mastocitoma grau II	1
			- Melanoma	1
Patologia Cardíaca	7		- Várias patologias adquiridas	7
Patologia Cutânea	2	das quais:	- Quisto folicular infundibular	1
			- Seborreia seca	1
Patologia Endócrina	1		- Cushing	1
Patologia Ginecológica	6	das quais:	- Endometrite quística + Quistos ovários	1
			- Piómetra + Quistos ovários	1
			- Prolapso uterino	1
			- Prolapso vaginal + Leiomioma	2
			- Quistos ovários	1
<b>Total</b>				<b>21</b>

A patologia cardíaca foi a mais comum entre os animais com neoplasias mamárias (36,8% da população), seguindo-se a patologia ginecológica (31,6% da população) e outras neoplasias (26,3% da população).

De entre os 6 casos de afecções do aparelho reprodutor, 3 deles constituíam quistos ováricos e um deles 1 prolapso uterino. Outros dois surgiram à consulta como prolapsos vaginais que se revelaram dever-se à presença de massas tumorais na parede da vagina, que foram extirpadas e classificadas histopatologicamente como leiomiomas.

- **Classificação histológica da neoplasia mamária através do sistema de classificação da OMS** (Misdrop et al., 1999)

Dos 19 casos de animais com tumores mamários diagnosticados, 13 tinham apenas um tipo de neoplasia, 3 tinham dois tipos e os outros 3 tinham três tipos de neoplasias nos nódulos presentes nas suas glândulas mamárias. A distribuição destes casos pelas espécies canina e felina encontra-se esquematizada na Tabela 8.

**Tabela 8 – Número de tipos de tumores mamários diagnosticados por animal nos canídeos e nos felídeos**

<b>N.º de tipos de tumores mamários diagnosticados por animal</b>	<b>Canídeos</b>	<b>Felídeos</b>
Um	8 (61,5%)	5 (83,3%)
Dois	2 (15,4%)	1 (16,7%)
Três	3 (23,1%)	0

Todos os animais com mais de um tipo de tumor eram da espécie canina, à excepção de um caso de uma gata com dois tipos de tumores. Isto faz com que a percentagem de canídeos com mais do que um tipo de neoplasia mamária atinja os 38,5% (N=5). Dos cinco casos de cadelas com mais de um tipo de tumor mamário, 4 eram caniches, o que confere aos animais desta raça uma probabilidade de apresentar mais do que um tipo de tumor nos seus processos neoplásicos mamários de 0,8.

Todos os casos em que existiam vários tipos de neoplasias no mesmo animal, este apresentava vários nódulos mamários, estimando-se assim que probabilidade de um canídeo com vários nódulos possuir diferentes tipos de tumores seja de 0,46.

Em todos os animais com três tipos de neoplasias da glândula mamária uma delas era um tumor benigno (adenoma e tumor misto benigno) ou de baixa capacidade invasiva (carcinoma in situ).

Deste modo, a caracterização dos 19 casos de tumores mamários quanto à classificação histológica conferida pelo laboratório de análise dirá respeito às 28 neoplasias neles

identificadas. O Gráfico 3 representa o número de neoplasias diagnosticadas em função do seu tipo, de acordo com a classificação do Laboratório de Análise Histopatológica e englobando ambas as espécies estudadas.

**Gráfico 3 – Número de neoplasias mamárias diagnosticadas em função do seu tipo nas espécies felina e canina**

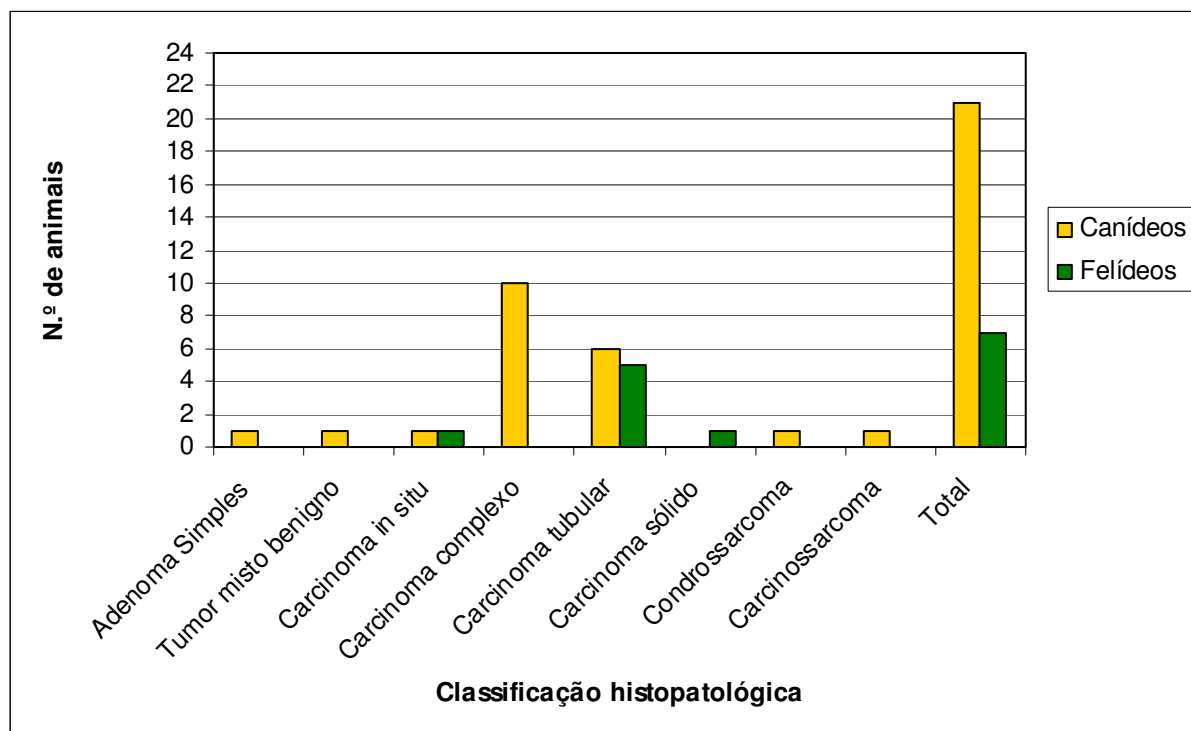
<b>Tipo de neoplasia mamária</b>	<b>Número de casos</b>
Adenoma simples	1
Tumor misto benigno	1
Carcinoma <i>in situ</i>	2
Carcinoma complexo	10
Carcinoma tubular	11
Carcinoma sólido	1
Condrossarcoma	1
Carcinossarcoma	1
<b>Total</b>	<b>28</b>

As neoplasias mamárias mais diagnosticadas foram os carcinomas (N = 24; 85,7%), seguindo-se os tumores benignos (N = 2; 7,1%) e, por último, os sarcomas (N = 1; 3,6%) e os carcinossarcomas (N = 1; 3,6%). Dos carcinomas identificados os mais comuns foram os carcinomas simples (N = 12; 50%), mais especificamente os carcinomas tubulares (N = 11; 45,8%) uma vez que apenas se detectou 1 carcinoma sólido (4,2%), de seguida surgem os carcinomas complexos (N = 10; 41,7%) e por último os carcinomas *in situ* (N = 2; 8,3%). O sarcoma diagnosticado é considerado muito raro (Misdrop et al., 1999), tratando-se de um condrossarcoma. As neoplasias benignas identificadas foram um adenoma simples e um tumor misto benigno.

Todas as associações de diferentes tipos de neoplasias mamárias em canídeos possuíam a conjugação de carcinoma tubular com carcinoma complexo, enquanto o único felídeo com dois tipos histológicos de neoplasias mamárias possuía uma associação de carcinoma tubular com carcinoma sólido.

As espécies canina e felina demonstraram uma proporção diferente em termos de tipos de neoplasias mamárias mais comuns, estando esse facto elucidado no Gráfico 4, que representa o número de animais de cada espécie a quem foi diagnosticado com cada tipo de tumor.

**Gráfico 4 – Distribuição da população canina e da população felina face ao tipo histológico de tumor mamário identificado**



(N = 28)

Das 28 neoplasias mamárias diagnosticadas, 21 pertenciam a canídeos, enquanto apenas 7 pertenciam a felídeos. Nas cadelas o tumor mais comum foi o carcinoma complexo, constituindo 47,6% (N=10) da totalidade das neoplasias desta espécie, ao qual se seguiu o carcinoma tubular, com 28,6% (N=6) do total dos tumores mamários. Os restantes tumores apresentaram-se numa proporção muito inferior, uma vez que só foi reportado 1 caso de cada um deles. Nas gatas a neoplasia mais comumente diagnosticada foi o carcinoma tubular, que representou 71,4% (N=5) do total de neoplasias, contabilizando os restantes tumores apenas 2 casos.

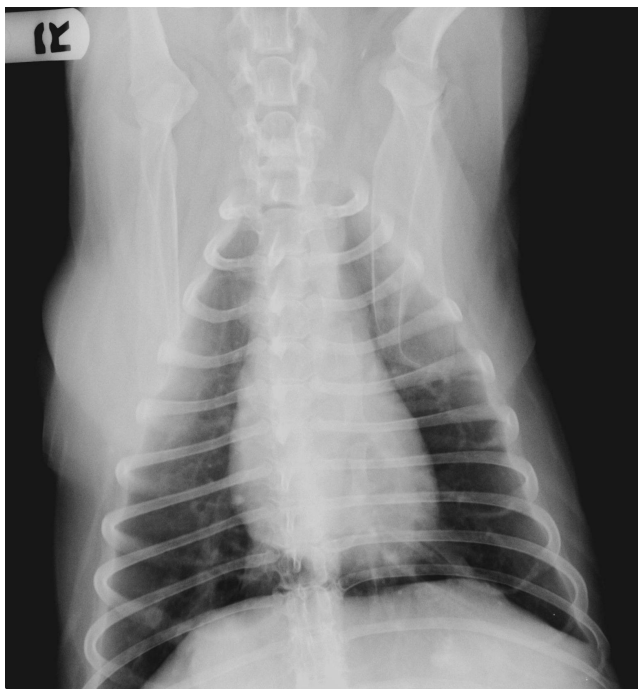
Os tumores mamários considerados de maior malignidade (Misdrop, 2002; Misdrop et al., 1999; VSSO, 2008a), condrossarcoma e carcinossarcoma, foram identificados apenas na espécie canina. Do mesmo modo, os dois únicos casos de neoplasias benignas diagnosticados pertenciam a fêmeas desta espécie, surgindo, no entanto, em animais onde também foram identificados tumores de natureza maligna. Por outro lado, o carcinoma sólido foi apenas reportado num felídeo. O carcinoma *in situ* foi diagnosticado em ambas as espécies (um caso em cada uma delas).

- **Metastização regional e à distância**

Dos 19 animais avaliados neste estudo apenas 3 exibiram sinais de metastização regional e/ou à distância, tendo os restantes 16 sido classificados como “sem metastização ganglionar e sem evidência de metástases à distância”.

Dos três casos identificados todos eles apresentaram, ao raio X, sinais suspeitos de metastização pulmonar, caracterizados pela presença de um padrão intersticial em dois deles e por um padrão pulmonar misto no outro. (Figura 12) Para além disso, identificou-se por observação histopatológica, a presença de metastização ao nível do(s) linfonodo(s) inguinal(ais) em dois dos animais, verificando-se ainda a presença de proliferação tumoral óssea nos membros posteriores de um dos casos. Os dois animais em que foi detectada a presença de metástases ganglionares apresentavam ulceração da pele sobrejacente aos nódulos mamários.

**Figura 12 – Padrão pulmonar misto numa cadela com condrossarcoma mamário**



Não foi observada qualquer associação entre os tipos de neoplasias presentes na glândula mamária e o desenvolvimento de metástases ganglionares ou à distância.

- **Alterações nos exames complementares de diagnóstico não imagiológicos**

A avaliação das análises sanguíneas realizadas não deu origem a resultados significativos, uma vez que a maioria das alterações observadas estavam relacionadas com as patologias concomitantes de que o animal sofria ou com a idade avançada dos mesmos. Assim, verificou-se apenas a presença de trombocitopénia em 2 casos e trombocitose em outros dois. Um dos animais com trombocitose foi alvo de um desenvolvimento neoplásico

metastático exuberante tendo ocorrido reversão do número de plaquetas para um valor normal e surgido uma anemia severa e um aumento pronunciado da fosfatase alcalina. Este processo culminou com a morte do animal.

- **Sobrevivência após a mastectomia**

Não foi possível determinar o período livre de doença neoplásica ou a esperança média de vida dos animais após a mastectomia de excisão tumoral, uma vez que estes dados não estavam disponíveis. Sabe-se apenas que, dos 19 animais diagnosticados com tumores mamários, 4 deles morreram durante o ano de 2008 e os restantes 15 mantiveram-se vivos durante pelo menos 3 meses após a mastectomia. Dos animais que pereceram neste ano, 3 deles eram da espécie felina e apenas 1 da espécie canina, no entanto este último foi o único que morreu devido à patologia tumoral, nomeadamente ao desenvolvimento metastático extremamente invasivo de que foi alvo. Os três felídeos que faleceram foram eutanasiados devido a causas não neoplásicas: um deles por complicação pós-cirúrgica com enfizema subcutâneo não reversível; outro por quilotórax não associado à cirurgia ou ao processo tumoral; e o último por complicações relacionadas com o processo traumático que o levou à consulta, nomeadamente a presença de uma fractura esternal completa.

## 2.4 Discussão de Resultados

A análise global dos tumores identificados em 2008 no Hospital Veterinário de Almada, permitiu constatar uma grande proporção de canídeos na amostra populacional com neoplasias. Tal facto foi observado pela maior prevalência de processos neoplásicos nos canídeos (2,17%) face aos felídeos (1,14%).

Ao contrário do postulado por vários autores (Fan, 2007; Lana et al., 2007; Misdrop, 2002; Rutteman & Kirpensteijn, 2003) as neoplasias da glândula mamária foram identificadas como as mais comuns, tanto nos canídeos quanto nos felídeos, podendo, no entanto, ser ultrapassadas se se somarem os tumores da pele (mesenquimatosos, epiteliais e melanóticos). Este somatório não foi realizado no presente estudo uma vez que utilizámos como sistema de classificação histológica o instituído pela Organização Mundial de Saúde, que divide os tumores da pele em dois grupos: tumores mesenquimatosos da pele e tecidos moles; e tumores epiteliais e melanóticos da pele.

O facto de os tumores mamários serem os mais comuns e de não se ter identificado qualquer neoplasia deste tipo num macho (tanto canídeo quanto felídeo) contribuiu largamente para uma maior representação de fêmeas de ambas as espécies no total da amostra diagnosticada com neoplasias. De facto, encontra-se reportado que os machos apenas constituem 1% do total dos tumores mamários dos canídeos e felídeos (Lana et al., 2007; Misdrop, 2002; Rutteman & Kirpensteijn, 2003).

A análise da amostra populacional de cadelas e gatas que frequentou o Hospital Veterinário de Almada durante o ano de 2008 permitiu verificar que as neoplasias mamárias constituíram 50% ou mais, da totalidade de tumores destes animais. Nas cadelas este valor é semelhante ao reportado por vários autores; nas gatas, a bibliografia refere valores bastante inferiores (Fan, 2007; Guim et al., 2007; Lana et al., 2007; Misdrop, 2002; Rutteman & Kirpensteijn, 2003). Esta elevada proporção pode reflectir duas causas principais: o aumento dos tumores mamários nas gatas ou a diminuição dos restantes tumores. Visto termos analisado apenas dezanove casos num ano a testagem desta hipótese não é possível. No entanto, face ao elevado número de casos suspeitos de neoplasias não mamárias que nunca chegaram a ser diagnosticadas, esta pode ser uma das razões principais para este problema. Por outro lado, Lana et al. (2007) defendem que as elevadas incidências de tumores mamários observadas nas cadelas e gatas nos países europeus se devem, provavelmente, ao fraco incentivo à castração precoce, uma vez que este é o principal modo de prevenção destas neoplasias.

## **Caracterização da população com tumores mamários:**

### **• Espécie**

A prevalência de tumores mamários neste estudo foi semelhante nas cadelas e nas gatas, 1 em cada 100 animais em risco (1,34% e 1,14% respectivamente). No entanto, verificou-se que o número de casos suspeitos de neoplasias mamárias era 2,2× superior (N = 42) ao número de casos diagnosticados.

Se estes dados forem tidos em conta na determinação da prevalência de tumores mamários nas cadelas e nas gatas obteremos provavelmente uma prevalência mais próxima da real: 4 em cada 100 animais em risco (4,34% nas cadelas e 3,62% nas gatas).

As referências bibliográficas consultadas revelam escassez e variabilidade de informação quanto à incidência de neoplasias mamárias nas cadelas e nas gatas. Rutteman e Kirpensteijn (2003) referem a existência de dois estudos que calcularam uma incidência de tumores mamários nas cadelas de 2,5% e 25%, respectivamente. No entanto, Misdrop (2002) estimou uma incidência muito inferior, de 198 cadelas por cada 100.000 em risco e de 25,4 gatas por 100.000 em risco. A dificuldade da quantificação deste indicador prende-se com o facto de, muitas vezes, os proprietários optarem por uma política de “*esperar até que cresça*” para levarem os animais ao veterinário, tal como comenta Rutteman e Kirpensteijn (2003).

Este facto é comprovado pela elevada percentagem de animais suspeitos, que não foram submetidos a análise de diagnóstico devido a uma decisão tomada pelos proprietários em não fazer nada (64%), mesmo após a elucidação, por parte do médico veterinário, dos riscos envolvidos.

### **• Raça**

As raças de canídeos identificadas com tumores da glândula mamária foram: Labrador Retriever (N = 1); Bichon Maltês (N = 2), Boxer (N = 2) e Caniche (N = 5); e 3 de raça indeterminada. Apesar da percentagem de cadelas Caniche na população ser de 21%, não foi possível explorar a associação estatística entre a raça Caniche e a ocorrência de tumores mamários ( $\chi^2 = 2,34$ ;  $p = 0,126$ ). Alguns autores defenderam já, a possibilidade de existir predisposição da raça Caniche para o desenvolvimento deste tipo de tumores (Lana et al., 2007; Rutteman & Kirpensteijn, 2003). Tal como Misdrop (2002) defendeu, as cadelas de raça pura com este tipo de neoplasias foram encontradas em maior número do que as de raça indeterminada (N = 10; 77%).

Das gatas diagnosticadas com tumores mamários apenas uma era de raça pura (Siamesa) sendo as restantes de raça indeterminada. Vários autores (Lana et al., 2007; Misdrop, 2002; Rutteman & Kirpensteijn, 2003) sugerem que a raça Siamesa tem um risco de desenvolvimento de neoplasias mamárias 2x superior ao constatado para as restantes gatas. Tal facto não foi verificado no nosso estudo uma vez que se trata de estudo observacional,



em que o número de animais desta raça é reduzido (N = 37; 7%) na amostra populacional analisada.

#### • Idade

A faixa etária dos animais diagnosticados com tumores da glândula mamária foi dos 7 aos 14 anos nas cadelas e dos 8 aos 15 anos nas gatas; com uma mediana de 11 anos nas cadelas e de 10,5 anos nas gatas; e uma média de 10,6 anos nas cadelas e de 10,8 anos nas gatas.

A avaliação etária destes animais permitiu também determinar o intervalo de confiança (95%) para a população com tumores mamários de 9,5 a 11,8 anos nas cadelas e de 8,9 a 12,8 anos nas gatas. A maior variação observada na espécie felina deveu-se à presença de um desvio padrão mais elevado, demonstrando uma menor precisão na estimativa da idade média nestes animais.

Alguns autores (Lana et al., 2007; Rutteman & Kirpensteijn, 2003) indicaram as idades mais prováveis de desenvolvimento de neoplasias mamárias nas cadelas como sendo entre os 10 e os 11 anos e nas gatas como sendo entre os 10 e os 12 anos. Em ambas as espécies os valores obtidos neste estudo não divergiram muito dos apresentados na bibliografia.

#### • Apresentação clínica

##### ○ Recidiva:

As recidivas constituíram 10,5% dos casos de tumores da glândula mamária (7,7% nas cadelas; 16,7% nas gatas).

É importante referir que um dos casos foi uma recidiva dum tumor felino identificado e extirpado em 2007, por nodulectomia, havendo, assim, um risco acrescido de recorrência e metastização. Rutteman e Kirpensteijn (2003) e Misdrop (2002) defendem que a utilização de técnicas cirúrgicas pouco invasivas (nodulectomia e mastectomias simples ou regionais) nas gatas conduz a uma recorrência local em até dois terços dos animais intervencionados.

O segundo caso de recidiva ocorreu numa cadela, tendo sido identificado pela primeira vez em Dezembro de 2007 e extirpado, nessa altura, por mastectomia regional cranial. Neste caso, porém, a principal justificação para a recorrência local foi o facto de se tratar de uma neoplasia de elevada malignidade, com alto poder recidivante e metastático, um condrossarcoma (Misdrop et al., 1999).

##### ○ Cadeias mamárias afectadas:

A análise das cadeias mamárias afectadas demonstrou proporções sensivelmente semelhantes entre os casos que afectaram apenas uma cadeia mamária e os que afectaram ambas as cadeias (42% e 58% respectivamente). Não se verificou, deste modo, qualquer predisposição quanto às cadeias mamárias afectadas nos processos

tumorais de ambas as espécies, facto concordante com os dados disponíveis na bibliografia (Lana et al., 2007).

- Número de nódulos:

Tal como referido por vários autores (Lana et al., 2007; Misdrop, 2002; Rutteman & Kirpensteijn, 2003), a maioria dos animais com tumores mamários analisados neste estudo apresentavam 2 ou mais nódulos no momento da primeira avaliação clínica (N = 15; 79%). Surgindo, no entanto, neste estudo, numa percentagem superior aos 50% referidos por estes autores. A elevada prevalência de casos com lesões múltiplas no momento da primeira avaliação clínica deve-se, provavelmente, e tal como é defendido por Lana et al. (2007), Misdrop (2002) e Rutteman e Kirpensteijn (2003), à rapidez de progressão do desenvolvimento neoplásico e ao atraso na apresentação dos animais à consulta.

- Ulceração:

A ulceração cutânea encontra-se descrita como uma afecção relativamente comum na espécie felina, afectando 1 em cada 4 gatas, e que constitui um indicador de prognóstico (Lana et al., 2007; Moore, 2006; Rutteman & Kirpensteijn, 2003). Neste estudo verificou-se uma percentagem de tumores ulcerados de 21% (N = 4) em ambas as espécies. No entanto, 3 dos 4 casos identificados ocorreram em gatas. Metade das gatas apresentou nódulos mamários com ulceração cutânea, valor que constitui o dobro do descrito na bibliografia (25%) (Lana et al., 2007; Rutteman & Kirpensteijn, 2003) e que deve ser encarado com precaução pois o número de animais é muito reduzido (N = 6).

É importante também constatar que apenas 1 dos animais com ulceração cutânea era uma cadela que já tinha um desenvolvimento neoplásico muito pronunciado, com intensa infiltração local, pois tratava-se de um tumor muito agressivo (condrossarcoma). Os restantes casos eram de felídeos cujo desenvolvimento neoplásico não era tão exuberante. Isto reforça a ideia da elevada malignidade das neoplasias mamárias felinas, uma vez que a ulceração da pele é um indicador de malignidade (Lana et al., 2007; Misdrop et al., 1999; Rutteman & Kirpensteijn, 2003). Três dos 4 casos de neoplasias mamárias com ulceração da pele sobrejacente às mesmas ocorreram em fêmeas com vários nódulos, o que nos leva a equacionar a probabilidade de ruptura cutânea, não só devido à infiltração neoplásica local com necrose da pele, mas também à existência duma grande tensão subcutânea que contribui para o enfraquecimento dos tecidos. Facto suportado por um dos casos observados, em que a ulceração cutânea só ocorreu após um desenvolvimento neoplásico muito pronunciado.

- Sintomatologia de causa neoplásica:

A sintomatologia associada ao desenvolvimento de tumores mamários é muito reduzida, uma vez que, por regra, e numa fase inicial, a invasão é apenas local dando origem a possíveis sinais relacionados como reacção inflamatória e destruição dos tecidos locais. Deste modo, outros tipos de sintomas surgem apenas aquando da infiltração neoplásica nos sistemas linfático e/ou sanguíneo com metastização à distância, ou seja, os sintomas não estão relacionados com o tumor primário mas sim com o desenvolvimento metastático. Esta é a razão mais provável para apenas três animais terem apresentado sinais de causa neoplásica neste estudo.

Dois deles apresentavam sinais de infiltração local: aumento dos linfonodos poplíteos (devido a reacção inflamatória local) e alteração da morfologia normal do mamilo sobrejacente à neoplasia, com drenagem de líquido sanguinolento.

O terceiro caso apresentava sintomas relacionados com o desenvolvimento metastático de que estava a ser alvo: prostração, anorexia e edema dos membros posteriores com claudicação.

- **Factores ambientais internos e externos**

- Estado reprodutivo:

Todos os animais com neoplasias da glândula mamária eram fêmeas inteiras. Este facto corrobora a hipótese defendida por inúmeros autores de que a castração precoce é o melhor meio para diminuir os casos de tumores mamários nas cadelas e nas gatas (Lana et al., 2007; Misdrop, 2002; Rutteman & Kirpensteijn, 2003).

- Utilização de contraceptivos:

Outro factor apontado por diversos autores como uma causa potencial para o aparecimento de neoplasias mamárias é a utilização de contraceptivos à base de estrogénios e progestinas em doses elevadas por um longo período de tempo. Devido à ausência de informação a este respeito não foi possível aferir a influência deste factor no desenvolvimento de tumores mamários nos casos registados no Hospital Veterinário de Almada. Sabe-se que 4 animais (21%) tomavam a pílula contraceptiva desde os primeirosaios, de um modo regular, mas desconhece-se o princípio activo utilizado na contracepção.

- Alimentação:

A avaliação da dieta dos animais com neoplasias mamárias permitiu verificar que a maioria dos animais era alimentada com recurso a comida caseira e ração (68,4%; N = 13), face a apenas 26,3% alimentados exclusivamente com ração (N = 5) e 5,3% alimentados apenas com comida caseira (N = 1). Apesar de alguns estudos identificarem as dietas caseiras como um factor potenciador de tumores mamários (Lana et al., 2007; Rutteman & Kirpensteijn, 2003), não é possível confirmar se essa

associação ocorre nesta amostra da população canina e felina que frequenta o Hospital Veterinário de Almada, pois a informação sobre as dietas dos restantes animais não está codificada nem validada, o que dificulta muito a sua análise.

- Patologia concomitante:

74% (N=14) dos animais com tumores da glândula mamária apresentaram patologia concomitante na primeira consulta. A patologia cardíaca foi a mais comum, acometendo 36,8% (N=7) dos animais. A razão mais provável estará relacionada com a faixa etária dos animais com neoplasias da glândula mamária, entre os 9,7 e os 10,7 anos, a partir da qual os problemas cardíacos são mais frequentes.

A patologia ginecológica surgiu como a segunda mais comum (31,6%; N=6)) sendo constituída por afecções que podem apresentar dependência hormonal, tais como: quistos ováricos e endometriais, piómetra e leiomiomas vaginais, típicos de fêmeas com idade mais avançada (Klein, 2007). Klein (2007) refere mesmo que um terço dos casos de leiomiomas vaginais é identificado em cadelas não ovariectomizadas que possuem, concomitantemente, quistos ováricos e endometriais e tumores da glândula mamária. Também estas patologias, podiam ser evitadas pela castração precoce das cadelas e das gatas.

Das restantes patologias identificadas destacam-se os tumores de outro tipo, que ocorreram em 26,3% (N=5) da amostra, e que incluíram unicamente neoplasias de localização cutânea e subcutânea (incluindo um hemangioma) e os tumores benignos do aparelho reprodutor referidos.

Houve ainda ocorrências esporádicas de patologias cutâneas e endócrina não tumorais.

- **Classificação histológica da neoplasia mamária através do sistema de classificação da OMS** (Misdrop et al., 1999)

A análise dos tipos de tumores mamários diagnosticados pelo Laboratório de Análise Histopatológica em 2008 permitiu identificar 68,4% de animais com apenas um tipo de neoplasia nas glândulas mamárias extirpadas (N = 13). No entanto, a separação destes por espécies, revelou uma percentagem de gatas com 1 único tipo de tumor mamário muito superior (83,3%, N = 5), contabilizando-se apenas 1 caso com dois tipos de tumores no mesmo animal. Inversamente, na espécie canina verificou-se que a proporção de cadelas com 1 único tipo de neoplasia mamária era de 61,5% (N = 8), enquanto as cadelas que apresentavam dois ou três tipos constituíam 38,5% da amostra analisada (N = 5). Tal facto está em conformidade com o defendido por Misdrop (2002) face à comum apresentação de diferentes tipos de tumores na glândula mamária das cadelas, fenómeno também encontrado nas gatas, mas em menor escala.

A análise das raças de cadelas e gatas face à frequência de diversos tipos de tumores mamários permitiu observar que as cadelas Caniche estudadas apresentaram uma maior probabilidade de desenvolver tumores da glândula mamária de diversos tipos (4 em 5 animais).

Todos os casos identificados como mais de um tipo de tumor mamário tinham vários nódulos nas respectivas cadeias mamárias. Isto significa que, dos animais apresentados à consulta com diversos nódulos (N=15), 40% (N=6) possuíam também diversos tipos de tumores nas glândulas mamárias.

Assim, devido à apresentação múltipla que se verificou em alguns casos (N = 6), o número total de neoplasias mamárias diagnosticadas foi 28. Destas 85,7% eram carcinomas (N = 24), 7,1% eram tumores benignos (N = 2), 3,6% eram sarcomas (N = 1) e 3,6% eram carcinossarcomas (N = 1). Exceptuando a prevalência de neoplasias benignas, os restantes valores encontram-se de acordo com a bibliografia consultada (Misdrop et al., 1999). As razões para a sub-representação dos tumores benignos neste estudo serão apresentadas mais à frente aquando da comparação das prevalências de tumores malignos e benignos em cada uma das espécies em análise.

Dos carcinomas diagnosticados, os mais comuns foram os carcinomas tubulares (N = 11; 45,8%) seguidos dos carcinomas complexos (N = 10; 41,7%). Os carcinomas *in situ* e os carcinomas sólidos foram diagnosticados apenas em 3 casos (8,35% e 4,2% respectivamente). Para esta situação contribuiu o facto de todos os canídeos com mais de um tipo histológico de tumor (N = 5) terem na sua constituição carcinoma tubular e carcinoma complexo.

Das 28 neoplasias diagnosticadas, 21 pertenciam a cadelas (75%) e 7 pertenciam a gatas (25%).

Nas cadelas, o tumor mais comum foi o carcinoma complexo (N = 10; 47,6%), seguindo-se o carcinoma tubular (N = 6; 28,6%) e só depois os restantes, numa proporção muito inferior (4,8% cada), uma vez que constituíram apenas um caso cada um deles: adenoma simples, tumor misto benigno, carcinoma *in situ*, condrossarcoma e carcinossarcoma. Ao contrário do indicado por Misdrop (1999) os carcinomas complexos tiveram uma frequência superior aos carcinomas tubulares, enquanto os restantes tumores malignos surgiram raramente como este autor referenciou no seu trabalho.

Os tumores benignos constituíram apenas 9,6% do total das neoplasias da espécie canina, no entanto, a bibliografia consultada refere uma percentagem deste tipo de tumores de cerca de 50% (Misdrop et al., 1999). As principais razões para esta divergência de resultados prendem-se, em primeiro lugar, com o reduzido tamanho da amostra estudada, e, provavelmente, com o facto de ainda serem poucos os proprietários que levam os seus animais à consulta médico veterinária por apresentarem nódulos indolentes e de pequena dimensão (tipicamente benignos) e/ou estão dispostos a removê-los cirurgicamente, de

modo a serem classificados por análise histopatológica. Esta subestimativa da frequência de tumores benignos da glândula mamária foi também reportada por Rutteman e Kirpensteijn (2003) e por Misdrop (2002).

Na espécie felina o tumor mais comum foi o carcinoma tubular (N = 5; 71,4%), seguindo-se o carcinoma *in situ* e o carcinoma sólido, cada um deles com apenas 1 caso reportado (14,3% cada). Neste caso, o tumor maligno identificado em maior número - carcinoma tubular - corresponde exactamente ao reportado na bibliografia como sendo o mais comum na espécie felina (Lana et al., 2007; Misdrop et al., 1999). É importante verificar que não foi diagnosticada qualquer neoplasia benigna nas gatas. Este facto dever-se-á, além das razões referidas para as cadelas, ao facto da proporção de tumores benignos nesta espécie ser bastante reduzida: cerca de 20% do total de tumores da glândula mamária dos felídeos (Lana et al., 2007; Rutteman & Kirpensteijn, 2003).

As duas neoplasias benignas identificadas neste estudo encontravam-se em animais com outros tipos de tumores mamários, ambos malignos. Tal ocorrência pode dever-se unicamente ao acaso ou corroborar a ideia defendida por Rutteman e Kirpensteijn (2003) de que existe um maior risco de desenvolvimento de tumores mamários malignos nos animais com neoplasias mamárias benignas.

#### ● **Metastização regional e à distância**

A metastização regional e/ou à distância foi identificada num número reduzido de casos diagnosticados com tumores mamários, constituindo apenas 15,8% (N=3) da população portadora destas neoplasias.

Estes três casos tiveram em comum o facto de todos eles apresentarem, ao raio X, sinais suspeitos de metastização pulmonar, pela presença de padrão alveolar intersticial ou de padrão pulmonar misto. No entanto, nenhum destes animais apresentava sinais suspeitos de patologia pulmonar ao exame físico, o que leva a suspeitar que o processo de metastização ainda estivesse numa fase inicial. No entanto, como este é o único local suspeito de metastização comum a estes animais, reforça a hipótese de que o pulmão é o primeiro órgão alvo da metastização à distância por parte das neoplasias mamárias. Esta interpretação é concordante com todos os autores que investigaram este assunto e cujos artigos consultámos (Lana et al., 2007; Misdrop, 2002; Rutteman & Kirpensteijn, 2003; VSSO, 2008a, 2008b).

Para além destes sinais de metastização à distância identificaram-se dois animais com metastização ganglionar por observação histológica, apresentando ambos ulceração da pele sobrejacente aos nódulos mamários. Como a ulceração cutânea e a presença de infiltração neoplásica nos linfonodos regionais são sinais de malignidade, é natural que possam aparecer associados, não significando, porém, que os processos que os desencadearam

sejam os mesmos mas sim que a neoplasia tem um maior poder infiltrativo (Lana et al., 2007; Misdrop et al., 1999; Rutteman & Kirpensteijn, 2003).

- **Alterações nos exames complementares de diagnóstico não imagiológicos**

Um dos animais com sinais de metastização apresentava anemia severa e um aumento da fosfatase alcalina, provavelmente associados ao processo de invasão do sistema linfático e sanguíneo e à destruição óssea por proliferação neoplásica.

A trombocitopénia e a trombocitose são fenómenos que podem ter ocorrido por causa concomitante mas também estão descritos como síndromes paraneoplásicas raras (Morrison, 2007b; Sellon, 2008).

Estas foram as poucas alterações séricas encontradas nos animais diagnosticados com neoplasias mamárias, verificando-se assim que, por se tratar de uma patologia de desenvolvimento sobretudo local, as alterações sistémicas que origina são raras ou apenas detectáveis quando o desenvolvimento metastático já está numa fase avançada.

Devido ao tamanho reduzido da amostra, não foi possível explorar a associação estatística entre o tipo de tumor e o desenvolvimento de metástases.

- **Sobrevivência após a mastectomia**

Não foi possível aferir o período de sobrevivência livre de doença nem a esperança média de vida dos animais com neoplasias da glândula mamária. Os escassos dados disponíveis sugerem que 15 destes animais estavam vivos e sem recorrência local, ao fim de 3 meses (79%). Os restantes 4 animais pereceram durante o ano de 2008. Apenas um morreu devido ao desenvolvimento neoplásico e metastático da neoplasia mamária, os restantes 3 animais foram eutanasiados: um por complicações pós-cirúrgicas; os outros dois por doenças independentes da patologia tumoral.

## 2.5 Conclusões

A análise dos dados armazenados em 2008 na base de dados do Hospital Veterinário de Almada permitiu calcular vários indicadores de frequência de tumores mamários e analisar as características dos tumores mamários por espécie afectada. A precisão dos indicadores gerados foi, no entanto, condicionada pelo reduzido tamanho da amostra.

A prevalência de neoplasias nos canídeos foi de 2,17% e nos felídeos foi de 1,14%, identificando-se mais fêmeas do que machos com tumores (58,8% face a 41,2% respectivamente). Tal facto deve-se às neoplasias mamárias serem o grupo mais representativo de tumores neste género e de não ter sido identificado qualquer caso num macho.

Os tumores da glândula mamária constituem 50% do total das neoplasias das cadelas e 55% nas gatas. A proporção calculada de tumores da glândula mamária nas cadelas é concordante com as frequências consultadas na revisão bibliográfica mas o mesmo já não sucede nas gatas. De acordo com vários autores, os tumores mamários são os terceiros mais comuns na espécie felina, constituindo 17% das neoplasias. As razões apontadas para esta divergência de valores parecem estar relacionadas com as atitudes tomadas pelos proprietários dos animais e pelos médicos veterinários assistentes. Por um lado, verificou-se que muitos animais não têm um diagnóstico definitivo das suas neoplasias por opção dos proprietários em não tomar qualquer atitude ou em restringir os meios de diagnóstico a utilizar. Por outro lado, Lana et al. (2007) opinam que as elevadas incidências de tumores mamários observadas nas gatas nos países europeus se devem ao fraco incentivo à castração precoce. Este facto é corroborado pela presença de apenas animais não ovariectomizados na nossa amostra de cadelas e gatas com neoplasias mamárias.

A ovariectomia precoce das fêmeas é, efectivamente, o actual melhor método de prevenção de tumores mamários nestes animais, sendo urgente uma campanha de informação e uma política de incentivo à castração das fêmeas que não se destinam à reprodução, de modo a diminuir o risco, não só de tumores mamários, mas também de patologias ginecológicas. A existência de 6 casos (31,6%) com patologias ginecológicas concomitantes, entre os 19 diagnosticados com neoplasias mamárias, alerta para esta realidade.

O cálculo da prevalência de neoplasias mamárias nas gatas e nas cadelas revelou-se particularmente difícil uma vez que o número de animais suspeitos sem diagnóstico definitivo é mais do dobro dos diagnosticados. De facto, continua a verificar-se um elevado receio sempre que há suspeita de neoplasia, estando os proprietários pouco informados de que existem abordagens cirúrgicas e terapêuticas. Deste modo, optam muitas vezes por “esperar” e só vêm ao hospital veterinário na fase terminal da doença para solicitar a eutanásia dos animais com neoplasias. Neste contexto, a prevalência determinada neste



estudo, que mais se aproximará do valor real, é de 4 em cada 100 animais em risco (4,34% nas cadelas e 3,62% nas gatas).

As neoplasias mamárias foram diagnosticadas em maior número em cadelas de raça pura do que nas de raça indeterminada e também em maior número em cadelas Caniche do que noutras raças. Nas gatas não se verificou a predisposição racial para as Siamesas, documentada por alguns estudos (Lana et al., 2007; Misdrop, 2002; Rutteman & Kirpensteijn, 2003), identificando-se maioritariamente animais de raça indeterminada.

Face à amostra populacional estudada determinou-se (IC 95%) uma idade compreendida entre os 9,5 e os 11,8 anos para as cadelas com neoplasias mamárias, e entre os 8,9 e os 12,8 anos para as gatas com esta patologia. Estes valores são similares aos identificados pelos autores referidos (10 a 12 anos), devendo-se as ligeiras variações ao tamanho da amostra. A média de idades das cadelas com tumores mamários foi de 10,6 anos, e a das gatas foi de 10,8 anos.

Apenas uma ou ambas as cadeias mamárias podem estar afectadas, possuindo, na maioria dos casos (79%) dois ou mais nódulos. A elevada proporção de cadelas e gatas com múltiplos nódulos mamários deve-se, provavelmente, à rapidez de progressão do desenvolvimento neoplásico e ao atraso na apresentação dos animais à consulta (Lana et al., 2007; Misdrop, 2002; Rutteman & Kirpensteijn, 2003).

A ulceração cutânea foi identificada com maior frequência nas gatas que nas cadelas, principalmente em fêmeas com vários nódulos mamários. Cinquenta por cento das gatas com neoplasias mamárias possuíam ulceração da pele sobrejacente aos nódulos.

A sintomatologia nos animais com tumores mamários está associada à infiltração local, ao crescimento metastático ou a patologias concomitantes características da idade avançada. Estas patologias são frequentemente do foro cardíaco ou ginecológico: quistos ováricos e endometriais, piómetras e leiomiomas.

Nas gatas, a presença de vários tipos histológicos de neoplasias mamárias no mesmo animal é baixa (16,7%), no entanto, é um fenómeno que observámos nas cadelas (38,5%), ocorrendo, tipicamente, em fêmeas com vários nódulos mamários. Assim, as cadelas estudadas, com dois ou mais nódulos apresentaram uma probabilidade de 0,4 de possuir mais do que um tipo de tumor mamário. No caso das cadelas de raça Caniche estudadas a probabilidade de apresentar vários tipos histológicos de neoplasias ascendeu aos 0,8.

Nas cadelas o tumor mais comum foi o carcinoma complexo (47,6%), seguido do carcinoma tubular (28,6%), dos tumores benignos (9,6%) – adenoma simples e tumor misto benigno, do carcinoma *in situ* (4,8%), do carcinosarcoma (4,8%) e do condrossarcoma (4,8%). Todas as cadelas com dois ou mais tipos de neoplasias apresentavam em associação carcinoma simples com carcinoma tubular. As principais diferenças entre estes resultados e os reportados por Misdrop (1999) são uma diminuição do número de neoplasias benignas face às malignas e na presença do carcinoma complexo como o mais comum em detrimento

do carcinoma tubular. Esta última alteração pode ser real ou explicável pelo reduzido tamanho da amostra. A presença de uma maior proporção de neoplasias mamárias malignas deve-se, como referimos anteriormente, ao reduzido número de proprietários que levam os seus animais à consulta por apresentarem nódulos indolentes e de pequena dimensão (tipicamente benignos) ou por optarem por uma atitude de inércia face a uma suspeita de neoplasia no seu animal de companhia.

Nas gatas, o tumor mamário mais comum foi o carcinoma tubular (5 em 7), seguido do carcinoma *in situ* (1 em 7) e do carcinoma sólido (1 em 7), não se identificando qualquer neoplasia benigna. A ausência de tumores benignos pode ser justificada pelas razões apresentadas para as cadelas, pela reduzida amostra de gatas com neoplasias mamárias e/ou pela reduzida proporção de tumores mamários benignos reportados nesta espécie (20%).

A presença de neoplasias mamárias malignas associadas a neoplasias mamárias benignas suporta a hipótese de que os tumores benignos aumentam o risco de desenvolvimento de tumores malignos.

As recidivas ocorreram numa pequena proporção da amostra (N=2; 10,5%), surgindo num canídeo com um tumor de elevada malignidade e numa gata sujeita a nodulectomia no ano de 2007. Tal como Rutteman e Kirpensteijn (2003) e Misdrop (2002) defenderam, a utilização de técnicas cirúrgicas pouco invasivas aumenta o risco de recorrência local, principalmente nos felídeos.

A metastização regional e à distância ocorreu em 15,8% da amostra, todos eles apresentando sinais de infiltração neoplásica pulmonar, sem sintomatologia associada. Deste modo, o pulmão foi o primeiro órgão alvo de metastização à distância por parte dos tumores mamários. O osso foi identificado, num dos casos, como também tendo sido alvo deste tipo de metastização (com destruição óssea e proliferação tumoral).

Dois dos três animais com sinais de metastização foram diagnosticados com metástases ganglionares, através de observação histopatológica, apresentando ambos ulceração cutânea. Este facto pode explicar-se por tanto a metastização regional como a ulceração da pele serem indicadores de malignidade, podendo, deste modo, surgir associados.

As alterações sanguíneas de origem neoplásica foram raras, estimando-se que, por se tratar de uma patologia de desenvolvimento essencialmente local, as alterações sistémicas que origina sejam detectáveis apenas quando o desenvolvimento metastático estiver numa fase avançada. A exceção a esta regra são as síndromes paraneoplásicas, que podem surgir em qualquer altura do desenvolvimento tumoral, e que se caracterizam essencialmente por trombocitose ou trombocitopénia.

É essencial referir que, aliada à pequena dimensão da amostra disponível para estudo, outra importante condicionante foram os problemas de uniformidade e escassez de critérios na recolha e armazenamento de informação clínica, na base de dados consultada.

### 3. BIBLIOGRAFIA

- AFIP. (1999). *WHO Histological Classification of Tumors of Domestic Animals*. Acedido em Mar. 4, 2009, from <http://www.afip.org/consultation/vetpath/who/whoclass.html>
- Bergman, P. J. (2007). Mammary gland tumors. In L. A. V. Conference (Ed.), *The Latin American Veterinary Conference, Lima, Perú, 2007*. Lima, Perú: LAVT.
- Chuammitri, P., Gooding, L. M., Watts, M., Kisseberth, W. C., & Rush, L. J. (2006). *Alterations in DNA methylation are a feature of canine cancer*. Acedido em Mai. 1, 2009, from <http://www.ivis.org/proceedings/keystone/2006/sessionB/rush/chapter.asp?la=1>
- Cleary, M. P. (2007). Effect of obesity on breast cancer development. In A. e. ASVCP (Ed.), *Proceeding of the ACVP/ASVCP Concurrent Annual Meetings, Savannah, Georgia, USA, 10-14 November*. Madison, WI, USA: ACVP e ASVCP.
- Cleveland Clinic Cancer Center. (2005). *Chemotherapy drugs: Trastuzumab*. Acedido em Jul. 3, 2009, from <http://www.chemocare.com/bio/trastuzumab.asp>
- Clifford, C. A. (2005). Cancer and non-steroidal drugs. In N. A. V. Conference (Ed.), *North American Veterinary Conference: Veterinary Technicians and Practice Managers, Orlando, Florida, USA, 8-12 January*. Gainesville, Florida, USA: NAVC.
- Concannon, P. W., & Verstegen, J. (2005). Some unique aspects of canine and feline female reproduction important in veterinary practice. In W. S. A. V. Association (Ed.), *Proceedings of the World Small Animal Veterinary Association, Mexico City, Mexico, 2005*. Mexico City, Mexico: WSAVA.
- Dobson, J. M., Samuel, S., Milstein, H., Rogers, K., & Wood, J. L. N. (2002). *Canine neoplasia in the UK: estimates of incidence rates from a population of insured dogs [abstract]*. Acedido em Mar. 28, 2009, from <http://www.cababstractsplus.org/abstracts/Abstract.aspx?AcNo=20023084571>
- Egenvall, A., Bonnett, B. N., Ohagen, P., Olson, P., Hedhammar, A., & von Euler, H. (2005). *Incidence of and survival after mammary tumors in a population of over 80,000 insured female dogs in Sweden from 1995 to 2002 [abstract]*. Acedido em Mar. 29, 2009, from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15899300>
- Ekenstedt, K. J., McNiel, E. A., & Mickelson, J. R. (2006). Evaluating the role of BRCA2 in predisposition of the male cocker spaniel to mammary tumors. In J. F. Modiano (Ed.), *Genes, Dogs, and Cancer: Fourth Canine Cancer Conference, Chicago, IL, USA, 2006*. Ithaca, NY, USA: International Veterinary Information Service.
- Fan, T. M. (2007). Feline mammary tumors: current and future therapies. In N. A. V. Association (Ed.), *North American Veterinary Conference: Small Animal and Exotics Section, Orlando, Florida, USA, 2007*. Orlando, Florida, USA: North American Veterinary Association.
- Farese, J. P. (2008). Surgical oncology principles, *XII Jornadas Internacionais de Medicina Veterinária da UTAD: Nutrição Clínica e Oncologia, Vila Real, Portugal, 14-16 Novembro*. Vila Real, Portugal: Universidade de Trás-os-Montes e Alto Douro.

- Furian, M., Sandei, C. F. C., Rocha, E. J. N., & Lot, R. F. E. (2007). Estudo retrospectivo dos tumores mamários em caninos e felinos atendidos no hospital veterinário da FAMED entre 2003 a 2007. *Revista Científica de Medicina Veterinária*, 8.
- Guim, T. N., Gamba, C. O., Mendes, T. C., Fernandes, C. G., & Bonel-Raposo, J. (2007). *Estudo dos critérios para classificação histológica dos tumores mistos mamários caninos*. Acedido em Mai. 18, 2009, from [http://www.ufpel.tche.br/cic/2007/cd/pdf/CA/CA\\_01918.pdf](http://www.ufpel.tche.br/cic/2007/cd/pdf/CA/CA_01918.pdf)
- Itoh, T., Uchida, K., Ishikawa, K., Kushima, K., Kushima, E., Tamada, H., et al. (2005). Clinicopathological survey of 101 canine mammary gland tumors: Differences between small-breed dogs and others. *The Journal of veterinary medical science / the Japanese Society of Veterinary Science*, 67(3), 345-347.
- Karayannopoulou, M., Kaldrymidou, E., Constantinidis, T. C., & Dessiris, A. (2001). *Adjuvant post-operative chemotherapy in bitches with mammary cancer [abstract]*. Acedido em Abr. 28, 2009, from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11315572>
- Kessler, M. (2006). Cancer surgery is different! How to perform successful tumor surgery. In N. A. V. Conference (Ed.), *North American Veterinary Conference: Small Animal and Exotics Section - Orlando, Florida, USA*. Gainesville, Florida, USA: NAVC.
- Khanna, C. (2005). Novel tratment options for the veterinary cancer patient. In W. S. A. V. Association (Ed.), *Proceedings of the World Small Animal Veterinary Association, Mexico City, Mexico, 2005*. Mexico: WSAVA.
- Kittchell, B. E. (2008). Advances in feline oncology. In M. Gething & B. Jones (Eds.), *Proceedings of 33rd World Small Animal Veterinary Association Congress, Dublin, Ireland, 2008*. Ireland: World Small Animal Veterinary Association.
- Klein, M. K. (2007). Tumors oh the female reproductive system. In S. J. Withrow & D. M. Vail (Eds.), *Withrow & MacEwen's Small Animal Clinical Oncology* (4th ed., pp. 610-618). St. Louis: Saunders Elsevier.
- Lamp, O., Honscha, K. U., Ebert, M., Jakob, J., Lamp, J., Schweizer, S., et al. (2008). Investigation of the local expression of the relaxin-system in canine mammary tumors. In P. C. G. England, S. Schäfer-Somi (Ed.), *6th International Symposium on Canine and Feline Reproduction & 6th Biennial EVSSAR Congress: Reproductive biology and medicine of domestic and exotic carnivores, Vienna, Austria, 9-11July*. Vienna, Austria: EVSSAR.
- Lana, S. E., Rutteman, G. R., & Withrow, S. J. (2007). Tumors of the mammary gland. In S. J. Withrow & D. M. Vail (Eds.), *Withrow & MacEwen's Small Animal Clinical Oncology* (4th ed., pp. 619-636). St. Louis: Saunders Elsevier.
- Liptak, J. (2008). *Mammary tumors in cats and dogs*. Acedido em Abr. 28, from <http://www.acvs.org/AnimalOwners/HealthConditions/SmallAnimalTopics/MammaryTumorsinCatsandDogs/>
- Lorimier, L. P. (2007a). Approach to cancer pain in companion animals. In N. A. V. Conference (Ed.), *North American Veterinary Conference: Small Animal and Exotics Section, Orlando, Florida, USA, 2007*. Orlando, USA: North American Veterinary Conference.











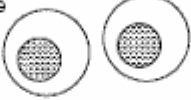

- Lorimier, L. P. (2007b). The histopathology report: how to read it and when to ask for more. In N. A. V. Conference (Ed.), *North American Veterinary Conference: Small Animal and Exotics Section, Orlando, Florida, USA, 2007*. Orlando, Florida, USA: North American Veterinary Conference.
- Meuten, D. J., Raskin, R. E., & Rebar, A. H. (2005). Cytology of internal organs. In N. A. V. Conference (Ed.), *Proceeding of the North American Veterinary Conference, Orlando, Florida, USA, 8-12 january*. Orlando, Florida, USA: North American Veterinary Conference.
- Misdrop, W. (2002). Tumors of the mammary gland. In D. J. Meuten (Ed.), *Tumors in domestic animals* (4th ed., pp. 575-606). Iowa: Blackwell Publishing.
- Misdrop, W., Else, R. W., Hellmén, E., & Lipscomb, T. P. (1999). Histological classification of mammary tumors of the dog and the cat. In *World Health Organization international histological classification of tumors of domestic animals* (2nd ed., Vol. VII). Washington, D. C.: Armed Forces Institute of Pathology in cooperation with the American Registry of Pathology and the World Health Organization Collaborating Center for Worldwide Reference on Comparative Oncology.
- Moore, A. (2006). Advances in the treatment of mammary neoplasia. In M. Svoboda (Ed.), *Proceedings of the World Small Animal Veterinary Association, Prague, Czech Republic*. Czech Republic: World Small Animal Veterinary Association.
- Moore, A. (2007). Environmental causes of cancer in pets. In J. Maddison & D. Church (Eds.), *Proceedings of the World Small Animal Veterinary Association, Sydney, Australia, 2007*. Sydney, Australia: World Small Animal Veterinary Association.
- Morrison, W. B. (2007a). Non-cytotoxic drugs in cancer treatment. In N. A. V. Conference (Ed.), *North American Veterinary Conference: Small Animal and Exotics Section, Orlando, Florida, USA, 2007*. Orlando, Florida, USA: North American Veterinary Conference.
- Morrison, W. B. (2007b). Systemic syndromes associated with cancer. In N. A. V. Conference (Ed.), *North American Veterinary Conference: Small Animal and Exotics Section, Orlando, Florida, USA, 2007*. Orlando, Florida, USA, 2007: North American Veterinary Conference.
- Nicchitta, C. V. (2007). Gp-96 interactions with the immune system: a mechanism of anti-tumor immunity? In A. e. ASVCP (Ed.), *Proceeding of the ACVP/ASVCP Concurrent Annual Meetings, Savannah, Georgia, USA, 10-14 November*. Madison, WI, USA: ACVP e ASVCP.
- Novellas, R., Ruiz de Gopegui, R., Dominguez, E., García, A., Solanas, L., Puig, J., et al. (2007). Characterization of canine mammary tumours using B-mode, colour and pulsed doppler ultrasonography. In E. A. V. D. Imaging (Ed.), *European Association of Veterinary Diagnostic Imaging Annual Meeting, Porto Carras, Chalkidiki, Greece, 2007*. Porto Carras, Chalkidiki, Greece: European Association of Veterinary Diagnostic Imaging.
- Ogilvie, G. K. (2005). Care beyond cure: Top 10 secrets for treating cats with cancer. In W. S. A. V. Association (Ed.), *Proceedings of the World Small Animal Veterinary Association, Mexico City, Mexico, 2005*. Mexico: WSAVA.
- Ogilvie, G. K. (2006). Nutrition and cancer frontiers for cure! In M. Svoboda (Ed.), *Proceedings of the World Small Animal Veterinary Association, Prague, Czech Republic, 2006*. Czech Republic: WSAVA.

- Queiroga, F. (2005). *Tumores mamários da cadela: estudo de factores biológicos e da sua implicação clínica e prognóstica*. Vila Real: Universidade de Trás-os-Montes e Alto Douro.
- Queiroga, F. (2008). Aspectos clínicos e abordagem terapêutica dos tumores de mama da cadela e da gata, *XII Jornadas Internacionais de Medicina Veterinária da UTAD: Nutrição e Oncologia, Vila Real, Portugal, 14-16 Novembro*. Vila Real, Portugal: Universidade de Trás-os-Montes e Alto Douro.
- Queiroga, F., & Lopes, C. (2002). Tumores mamários caninos, pesquisa de novos factores de prognóstico. *Revista Portuguesa de Ciências Veterinárias*, 97, 119-127.
- Raskin, R. E., Meuten, D. J., & Rebar, A. H. (2005). Cytology of neoplasia. In N. A. V. Conference (Ed.), *Proceeding of the North American Veterinary Conference, Orlando, Florida, USA, 8-12 January*. Orlando, Florida, USA: North American Veterinary Conference.
- Rassnick, K. M. (2005). How i trat canine mammary gland tumors. In N. A. V. Conference (Ed.), *Proceeding of the North American Veterinary Conference, Orlando, Florida, USA, 8-12 January*. Orlando, Florida, USA: North American Veterinary Conference.
- Rassnick, K. M. (2007). 10 Common questions from oncology clients. In J. Maddison & D. Church (Eds.), *Proceeding of the World Small Animal Veterinary Association, Sidney, Australia, 2007*. Australia: World Small Animal Veterinary Association.
- Rutteman, G. R., & Kirpensteijn, J. (2003). Tumours of the mammary glands. In J. M. Dobson & B. D. X. Lascelles (Eds.), *BSAVA Manual of Canine and Feline Oncology* (2nd ed., pp. 234-242). Gloucester: British Small Animal Veterinary Association.
- Schuh, J. C. L. (2005). Pathobiology in the MMP and ADAM families determined by induced mutations. In A. a. ASVCP (Ed.), *56th Annual Meeting of the American College of Veterinary Pathologists & 40th Annual Meeting of the American Society for Veterinary Clinical Pathology, Boston, MA, USA, 2005*. Boston, MA, USA: ACVP and ASVCP
- Sellon, R. K. (2008). Paraneoplastic syndromes in small animal medicine. In N. A. f. C. A. Medicine (Ed.), *European Veterinary Conference - Voorjaarsdagen, Amsterdam, Netherlands, 24 - 26 April*. Amsterdam, Netherlands: Netherlands Association for Companion Animal Medicine.
- Selmi, A. L., De Nardi, A. B., Daleck, C. R., Laufer Amorim, R., Rodaski, S., Hauer Piekarz, C., et al. (2007). Caspase-3 expression at mammary neoplasia of dogs. In J. Maddison & D. Church (Eds.), *Proceedings of the World Small Animal Veterinary Association, Sidney, Australia, 2007*. Australia: World Small Animal Veterinary Association.
- Selmi, A. L., De Nardi, A. B., Daleck, C. R., Laufer Amorim, R., Rodaski, S., Hauer Piekarz, C., et al. (2007). Correlation between cyclooxygenase-2 and Ki-67 in the mammary neoplasia of dogs. In J. Maddison & D. Church (Eds.), *Proceedings of the World Small Animal Veterinary Association, Sydney, Australia, 2007*. Sydney, Australia: World Small Animal Veterinary Association.
- Simon, D. (2006). Palliative treatments in veterinary oncology. In N. A. V. Conference (Ed.), *North American Veterinary Conference: Small Animal and Exotics Section, Orlando, Florida, USA, 2006*. Orlando, Florida, USA: North American Veterinary Conference.

- Smith, K. L. (2005). Chemo cocktails: when & how to use them, a guide to chemotherapy. In N. A. V. Conference (Ed.), *North American Veterinary Conference: Veterinary Technicians and Practice Managers, Orlando, Florida, USA, 8-12 January*. Orlando, Florida, USA: North American Veterinary Conference.
- Sorenmo, K. U., Shofer, F. S., & Goldschmidt, M. H. (2000). Effect of spaying and timing of spaying on survival of dogs with mammary carcinoma [abstract]. *Journal of veterinary internal medicine*, 14, 266-270.
- Straw, R. C. (2005). Treatment of mammary gland tumors and perianal neoplasia. In N. A. V. Conference (Ed.), *Proceeding of the North American Veterinary Conference, Orlando, Florida, USA, 8-12 January*. Orlando, Florida, USA: North American Veterinary Conference.
- Vail, D. (2008). *When things go wrong in cancer management: managing adverse effects of cancer chemotherapy*. Paper presented at the XII Jornadas Internacionais de Medicina Veterinária da UTAD: Nutrição Clínica e Oncologia, Vila Real, Portugal, 14-16 Novembro, Vila Real, Portugal.
- Vernau, W. (2005). The use of immunocytochemistry in the diagnosis of neoplasia. In SCIVAC (Ed.), *50º Congresso Internazionale Multisala SCIVAC, Rimini, Italia, 2005*. Italia: SCIVAC.
- VSSO. (2008a). *Veterinary Society of Surgical Oncology: Canine mammary tumors*. Acedido em Mai 18, 2009, from [http://www.vssso.org/Mammary\\_Tumors\\_-\\_Canine.html](http://www.vssso.org/Mammary_Tumors_-_Canine.html)
- VSSO. (2008b). *Veterinary Society of Surgical Oncology: Feline mammary tumors*. Acedido em Mai. 18, 2009, from [http://www.vssso.org/Mammary\\_Tumors\\_-\\_Feline.html](http://www.vssso.org/Mammary_Tumors_-_Feline.html)
- Yamagami, T., Kobayashi, T., Takahashi, K., & Sugiyama, M. (1996). *Prognosis for canine malignant mammary tumors based on TNM and histologic classification*. Acedido em Mar. 10, 2009, from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8959655>
- Zhang, J., & Hayek, M. G. (2006). Antioxidant regulation of tumor growth. In N. A. V. Conference (Ed.), *North American Veterinary Conference: Small Animal and Exotics Section, Orlando, Florida, USA, 2006*. Orlando, USA: NAVC.
- Zuccari, D., Terzian, A. C., Castro, R., Frade, C., Tajara, E., Pivaro, L., et al. (2007). The caveolin-1 expression in canine mammary cancer. In J. Maddison & D. Church (Eds.), *Proceedings of the World Small Animal Veterinary Association, Sydney, Australia, 2007*. Australia: World Small Animal Veterinary Association.

## 4. ANEXOS

### Anexo 1 - Diferenciação microscópica de lesões malignas e benignas da glândula mamária

	Hyperplasia / Benign Neoplasia	Malignant Neoplasia
General Cellular	Low to Moderate 	High 
Location	Normal to tissue location	Potentially abnormal to tissue location
Pleomorphism	None to minimal 	Potentially moderate to marked 
Nuclear Size	Uniform 	Variable (Anisocytosis) 
Nuclear to Cytoplasmic Ratio	Uniform 	Variable 
Nucleoli	Generally small and round and few in number 	Large, multiple, prominent, and irregular in shape 
Nuclear Chromatin	Uniform (coarse when actively dividing) 	abnormally clumped (around nucleoli, along nuclear envelopes, etc.) 
Mitosis	Few and normal	Potentially high in number and abnormal
Nuclear Shape	Uniform and round to oval	Potentially irregular, deeply indented, possible support for abnormal division
Nuclei Number	Generally one or even number of nuclei	Potentially multiple with odd or even number of nuclei and variably sized nuclei in individual cell
Cytoplasmic Basophilia	Minimal unless actively producing proteins	Potentially marked
Vacuolization	Normal in phagocytic or secretory or degenerating cells	Potential large and abnormal "signet ring" morphology
Cannibalism	None	Potentially present

Fonte: DeNicola, D. B. (2007). Cytology of neoplasia. In North American Veterinary Association (Ed), *North American Veterinary Conference: Small Animal and Exotics Section, Orlando, Florida, USA, 2007*. Orlando, Florida, USA: North American Veterinary Association.



**Anexo 2 – Caracterização dos canídeos e felídeos presentes na base de dados do Hospital Veterinário de Almada que se apresentaram à consulta em 2008**

<b>Raças de Canídeos</b>	<b>Machos</b>	<b>Fêmeas</b>	<b>Total</b>
Akita Inu	2	0	2
Alaskan Malamute	1	1	2
American Staffordshire Terrier	41	20	61
Baixote	2	2	4
Basset Hound	6	0	6
Beagle	2	5	7
Bichon Maltês	11	7	18
Boxer	21	51	72
Braco Alemão	6	2	8
Bulldog Francês	3	8	11
Bulldog Inglês	2	0	2
Cane Corso	2	0	2
Caniche	116	203	319
Cão da Serra da Estrela	12	9	21
Cão da Serra de Aires	4	0	4
Cão de Água Português	5	2	7
Cão de Castro Laboreiro	11	4	15
Cão de Fila de são Miguel	2	0	2
Cavalier King Charles Spaniel	2	1	3
Chihuahua	9	0	9
Chow Chow	10	3	13
Cocker Spaniel	81	35	116
Collie	3	2	5
Coton de Tuléar	1	0	1
Dálmata	9	6	15
Dobermann	4	4	8
Dogue Alemão	4	2	6
Dogue Argentino	1	1	2
Dogue de Bordéus	4	2	6
Épagneul Bretão	13	8	21
Épagneul Pequês	27	5	32
Fox Terrier	7	1	8
Galgo	1	1	2
Golden Retriever	17	5	22
Grand Anois	2	0	2
Husky Siberiano	23	16	39
Leão da Rodésia	2	0	2
Lulu da Pomerânia	4	5	9
Pastor alemão	29	19	48
Pastor Belga	6	1	7
Perdigueiro Português	7	6	13
Pincher	15	19	34
Podengo Português	13	7	20
Pug	9	2	11
Rafeiro do Alentejo	3	1	4
Retriever do Labrador	82	23	105
Rottweiler	20	26	46
Samoiedo	6	3	9
São Bernardo	4	4	8
Schnauzer Gigante	1	0	1

<b>Raças de Canídeos</b>	<b>Machos</b>	<b>Fêmeas</b>	<b>Total</b>
Schnauzer Médio	3	2	5
Scottish Terrier	1	0	1
Setter Inglês	2	0	2
Setter Irlandês	4	2	6
Shar Pei	4	1	5
Shih Tzu	11	5	16
Spitz	8	6	14
Springer Spaniel	0	1	1
Staffordshire Bull Terrier	4	6	10
Terra Nova	0	2	2
Weimaraner	4	0	4
West Highland White Terrier	6	6	12
Whippet	0	1	1
Yorkshire Terrier	71	89	160
<b>Total de raça pura</b>	<b>786</b>	<b>643</b>	<b>1429</b>
<b>Raça Indeterminada</b>	<b>461</b>	<b>324</b>	<b>785</b>
<b>Total</b>	<b>1247</b>	<b>967</b>	<b>2214</b>

<b>Raças de Felídeos</b>	<b>Machos</b>	<b>Fêmeas</b>	<b>Total</b>
Azul Russo	9	3	12
Bengal	1	0	1
Bosques da Noruega	13	12	25
Maine Coon	2	0	2
Persa	44	62	106
Scottish Fold	0	1	1
Siamês	44	37	81
Somali	1	2	3
<b>Total de raça pura</b>	<b>114</b>	<b>117</b>	<b>231</b>
<b>Raça Indeterminada (Europeu Comum)</b>	<b>414</b>	<b>408</b>	<b>822</b>
<b>Total</b>	<b>528</b>	<b>525</b>	<b>1053</b>

<b>Raças de Felídeos</b>	<b>Machos</b>	<b>Fêmeas</b>	<b>Total</b>
Azul Russo	9	3	12
Bengal	1	0	1
Bosques da Noruega	13	12	25
Maine Coon	2	0	2
Persa	44	62	106
Scottish Fold	0	1	1
Siamês	44	37	81
Somali	1	2	3
<b>Total de raça pura</b>	<b>114</b>	<b>117</b>	<b>231</b>
<b>Raça Indeterminada (Europeu Comum)</b>	<b>414</b>	<b>408</b>	<b>822</b>
<b>Total</b>	<b>528</b>	<b>525</b>	<b>1053</b>

### Anexo 3 - Valores de referência para as análises sanguíneas caninas

HEMOGRAMA	
	Valor de referência
<b>Glóbulos Vermelhos</b>	5.50 – 8.50 × 10 <sup>6</sup> /μL
<b>Hemoglobina</b>	12.0 – 18.0 g/dL
<b>Hematócrito</b>	37.0 – 55.0 %
<b>VCM</b>	60.0 – 77.0 fL
<b>HCM</b>	19.5 – 24.5 pg
<b>CHCM</b>	30.0 – 36.0 g/dL
<b>Plaquetas</b>	200 – 500 × 10 <sup>3</sup> /μL
<b>Glóbulos Brancos</b>	6.0 – 17.0 × 10 <sup>3</sup> /μL
<b>Linfócitos</b>	0.7 – 5.1 × 10 <sup>3</sup> /μL
<b>Monócitos</b>	0.2 – 1.7 × 10 <sup>3</sup> /μL
<b>Eosinófilos</b>	0.1 – 1.7 × 10 <sup>3</sup> /μL
<b>Granulócitos</b>	3.3 - 12 × 10 <sup>3</sup> /μL

BIOQUÍMICAS SÉRICAS	
	Valor de referência
<b>Proteínas Totais</b>	5.5 – 7.5 g/dL
<b>Albumina</b>	2.3 – 3.9 g/dL
<b>Glicose</b>	81 – 121 mg/dL
<b>ALT</b>	13 – 92 U/L
<b>Fosfatase Alcalina</b>	0 – 85 U/L
<b>Ureia</b>	15 – 68 mg/dL
<b>Creatinina</b>	0.4 – 1.2 mg/dL
<b>Na +</b>	138 – 152 mEq/L
<b>K +</b>	3.4 – 5.1 mEq/L
<b>Cl -</b>	109 – 125 mEq/L

## Anexo 4 - Valores de referência para as análises sanguíneas felinas

HEMOGRAMA	
	Valor de referência
<b>Glóbulos Vermelhos</b>	5.0 – 10.0 × 10 <sup>6</sup> /μL
<b>Hemoglobina</b>	8.0 – 15.0 g/dl
<b>Hematócrito</b>	24.0 – 45.0 %
<b>VCM</b>	39.0 – 55.0 fL
<b>HCM</b>	12.5 – 17.5 Pg
<b>CHCM</b>	28.0 – 36.0 g/dl
<b>Plaquetas</b>	300 - 800 × 10 <sup>3</sup> /μL
<b>Glóbulos Brancos</b>	5.5 – 19.5 × 10 <sup>3</sup> /μL
<b>Linfócitos</b>	1.1 – 10.7 × 10 <sup>3</sup> /μL
<b>Monócitos</b>	0 – 0.8 × 10 <sup>3</sup> /μL
<b>Eosinófilos</b>	0.1 – 2.3 × 10 <sup>3</sup> /μL
<b>Granulócitos</b>	2.5 – 12.5 × 10 <sup>3</sup> /μL

BIOQUÍMICAS SÉRICAS	
	Valor de referência
<b>Proteínas Totais</b>	5.5 – 7.7 g/dL
<b>Albumina</b>	2.3 – 3.5 g/dL
<b>Glicose</b>	71 – 148 mg/dL
<b>ALT</b>	22 – 84 U/L
<b>Fosfatase Alcalina</b>	38 – 165 U/L
<b>Ureia</b>	17.6 – 32.8 mg/dL
<b>Creatinina</b>	0.8 – 1.8 mg/dL
<b>Na +</b>	147 – 156 mEq/L
<b>K +</b>	3.4 – 4.6 mEq/L
<b>Cl -</b>	107 – 120 mEq/L

**Anexo 5 – Caracterização da amostra de cadelas e gatas com neoplasias  
mamárias no Hospital Veterinário de Almada**

NOME	ESPÉCIE	RAÇA	IDADE	RECIDIVA	CADEIAS	Nº NÓDULOS	ULCERAÇÃO
BOLINHA	CANÍDEO	BICHON MALTÊS	11	NÃO	ESQ+DRT	VÁRIOS	NÃO
BONECA	CANÍDEO	CANICHE	10	NÃO	ESQ+DRT	VÁRIOS	NÃO
CHIQUINHA	FELÍDEO	SIAMÊS	15	SIM	DRT 2005+ESQ 2008	1 (2005) + VÁRIOS (2008)	SIM
FOFINHA	FELÍDEO	EUROPEU COMUM	9	NÃO	ESQ+DRT	VÁRIOS	SIM
HARLYE	CANÍDEO	INDETERMINADA	14	NÃO	DRT	1	NÃO
LUCKY	FELÍDEO	EUROPEU COMUM	11	NÃO	ESQ+DRT	VÁRIOS	NÃO
LUKA	CANÍDEO	CANICHE	11	SIM	DRT 2007+ESQ+DRT 2008	VÁRIOS	SIM
MARIA	CANÍDEO	BOXER	10	NÃO	DRT	VÁRIOS	NÃO
MIA	FELÍDEO	EUROPEU COMUM	10	SIM	ESQ 2007+ESQ 2008	1	SIM
MURKA	FELÍDEO	EUROPEU COMUM	12	NÃO	ESQ+DRT	VÁRIOS	NÃO
NELY	CANÍDEO	BICHON MALTÊS	7	NÃO	ESQ	1	NÃO
PIGGY	CANÍDEO	INDETERMINADA	13	NÃO	ESQ+DRT	VÁRIOS	NÃO
SANDY	CANÍDEO	CANICHE	13	NÃO	ESQ+DRT	VÁRIOS	NÃO
SASHA	FELÍDEO	EUROPEU COMUM	8	NÃO	ESQ	1	NÃO
TIKA	CANÍDEO	CANICHE	12	NÃO	ESQ	VÁRIOS	NÃO
TROIA	CANÍDEO	LABRADOR	8	NÃO	ESQ+DRT	VÁRIOS	NÃO
TUCA	CANÍDEO	CANICHE	8	NÃO	ESQ+DRT	VÁRIOS	NÃO
TUCHA	CANÍDEO	INDETERMINADA	10	NÃO	DRT	VÁRIOS	NÃO
YUCA	CANÍDEO	BOXER	11	NÃO	ESQ+DRT	VÁRIOS	NÃO

SINTOMAS	PÍLULA	CASTRADA	ALIMENTAÇÃO	CLASSIFICAÇÃO HISTOLÓGICA
NÃO	SMDS	NÃO	CASEIRA+RAÇÃO	CARCINOSSARCOMA
NÃO	SMDS	NÃO	RAÇÃO	CARCINOMA COMPLEXO+TUBULAR
NÃO	SIM	S (1ª MASTECTOMIA)	CASEIRA+RAÇÃO	CARCINOMA TUBULAR
NÃO	SMDS	NÃO	RAÇÃO	CARCINOMA SÓLIDO+CARCINOMA TUBULAR
NÃO	SIM	NÃO	CASEIRA+RAÇÃO	CARCINOMA SIMPLES
NÃO	SIM	NÃO	RAÇÃO	CARCINOMA TUBULAR
CLUADICAÇÃO E EDEMA MEMBROS POSTERIORES, PROSTRAÇÃO E ANOREXIA	SMDS	S (1ª MASTECTOMIA)	CASEIRA+RAÇÃO	CONDROSSARCOMA
NÃO	SMDS	NÃO	CASEIRA+RAÇÃO	CARCINOMA COMPLEXO
MAMILO ALTERADO A DRENAR LÍQUIDO SANGUINOLENTO	SMDS	S (1ª MASTECTOMIA)	RAÇÃO	CARCINOMA TUBULAR
NÃO	SMDS	NÃO	CASEIRA+RAÇÃO	CARCINOMA IN SITU
NÃO	SMDS	NÃO	CASEIRA+RAÇÃO	CARCINOMA COMPLEXO
NÃO	SMDS	NÃO	CASEIRA+RAÇÃO	CARCINOMA TUBULAR + COMPLEXO + IN SITU
NÃO	SIM	NÃO	CASEIRA+RAÇÃO	CARCINOMA TUBULAR + COMPLEXO
NÃO	SMDS	NÃO	CASEIRA+RAÇÃO	CARCINOMA TUBULAR
NÃO	SMDS	NÃO	CASEIRA	CARCINOMA COMPLEXO + TUBULAR + ADENOMA SIMPLES
AUM POPLITEOS	SMDS	NÃO	CASEIRA+RAÇÃO	CARCINOMA COMPLEXO
	SMDS	NÃO	CASEIRA+RAÇÃO	CARCINOMA COMPLEXO + TUBULAR + TUMOR MISTO BENIGNO
NÃO	SMDS	NÃO	CASEIRA+RAÇÃO	CARCINOMA COMPLEXO
NÃO	SMDS	NÃO	RAÇÃO	CARCINOMA COMPLEXO



CIRURGIA	METASTIZAÇÃO
MASTECTOMIA REGIONAL CAUDAL BILATERAL+OVH	N0, M0
MASTECTOMIA REGIONAL CAUDAL BILATERAL+OVH	N0, M0
MASTECTOMIA UNILATERAL ESQ	N0, M0
MASTECTOMIA REGIONAL CAUDAL BILATERAL+OVH	METASTIZAÇÃO GANGLIONAR, PADRÃO PULMONAR ALVEOLAR INTERSTICIAL
MASTECTOMIA REGIONAL CAUDAL UNILATERAL	N0, M0
MASTECTOMIA BILATERAL, DEIXANDO T1+OVH	N0, M0
MASTECTOMIA UNILATERAL ESQ+NODULECTOMIA NO LOCAL DA MASTECTOMIA ANTERIOR	METASTIZAÇÃO GANGLIONAR, PADRÃO PULMONAR MISTO, PROLIFERAÇÃO TUMORAL ÓSSEA
MASTECTOMIA UNILATERAL DRT, DEIXANDO T1+OVH	N0, M0
MASTECTOMIA SIMPLES T1	N0, M0
MASTECTOMIA SIMPLES T2 BILATERAL+OVH	N0, M0
MASTECTOMIA SIMPLES I1+OVH	N0, M0
MASTECTOMIA BILATERAL, DEIXANDO T1+OVH	N0, M0
MASTECTOMIA BILATERAL, DEIXANDO T1+OVH	N0, M0
MASTECTOMIA REGIONAL CAUDAL ESQ	N0, M0
MASTECTOMIA UNILATERAL ESQ, DEIXANDO T1	SMG, PADRÃO PULMONAR ALVEOLAR INTERSTICIAL
MASTECTOMIA CAUDAL BILATERAL+OVH	N0, M0
16/SET MASTECTOMIA CAUDAL BILATERAL+OVH + 15/DEZ MASTECTOMIA CRANIAL BILATERAL	N0, M0
MASTECTOMIA REGIONAL CAUDAL ESQ+MASTECTOMIA UNILATERAL DRT+OVH	N0, M0
MASTECTOMIA REGIONAL CAUDAL DRT+MASTECTOMIA SIMPLES A2 ESQ+OVH	N0, M0

ANÁLISES SANGÜÍNEAS	PATOLOGIAS CONCOMITANTES
SEM ALTERAÇÕES	CARDÍACA
LIGEIRA UREMIA	PROLAPSO VAGINAL+LEIOMIOMA
TROMBOCITOPÉNIA, LIGEIRO AUMENTO CREATININA.	QUISTOS OVÁRICOS BILATERAIS NA PRIMEIRA MASTECTOMIA (2005)
LEUCOCITOSE COM GRANULOCITOSE	
LIGEIRO AUMENTO CREATININA.	CARDÍACA
SEM ALTERAÇÕES	
TROMBOCITOSE, AUMENTO FOSFATASE ALCALINA, ANEMIA SEVERA	CARDÍACA
SEM ALTERAÇÕES	HEMANGIOMA CAVERNOSO+MELANOMA AMELANÓTICO+CARCINOMA DAS CÉLULAS ESCAMOSAS
PROTEINÚRIA E HEMATÚRIA	VEIO À CONSULTA POR TRAUMA COM FRACTURA DO ESTERNO
SEM ALTERAÇÕES	CARDÍACA. ENDOMETRITE QUIÍSTICA + QUISTOS OVÁRICOS.
SEM ALTERAÇÕES	
AUMENTO LIGEIRO FOSFATASE ALCALINA E BILIRRUBINA TOTAL	CUSHING. CARDÍACA. MELANOMA AURICULAR.
LEUCOCITOSE COM GRANULOCITOSE, TROMBOCITOSE, PROTEINÚRIA, HEMATÚRIA.	CARDÍACA. PROLAPSO UTERINO
SEM ALTERAÇÕES	SEBORREIA SECA
LIGEIRA LEUCOCITOSE COM GRANULOCITOSE, TROMBOCITOPÉNIA SEVERA.	PROLAPSO VAGINAL. LEIOMIOMA
SEM ALTERAÇÕES	MASTOCITOMA GRAU II
SEM ALTERAÇÕES	
SEM ALTERAÇÕES	
LEUCOCITOSE COM GRANULOCITOSE, PROTEINÚRIA, HEMATÚRIA, LEUCOCITÚRIA, BACTERIÚRIA	PIÓMETRA E QUISTOS OVÁRICOS. QUISTO FOLICULAR INFUNDIBULAR. CARDÍACA

MORTE	ÚLTIMA CONSULTA	OBSERVAÇÕES
	21.03.2008	
	18.02.2009	INICIOU QUIMIOTERAPIA COM FIROCOXIB
	23.05.2008	MASTECTOMIA SIMPLES I1 EM 2005
11.11.2008		MORTE POR ENFIZEMA SUBCUTÂNEO PÓS-CIRURGICO
	05.05.2008	
30.11.2008		MORTE POR QUILOTÓRAX
08.09.2008		MASTECTOMIA REGIONAL CRANIAL DRT EM 2007. MORTE POR DENSENVOLVIMENTO METASTÁTICO
	22.11.2008	
28.10.2008		NODULECTOMIA EM 2007 MORTE POR . MORTE POR COMPLICAÇÕES PÓS-TRAUMÁTICAS
	08.02.2008	
	28.03.2009	
	15.03.2008	
	11.06.2008	
	08.03.2008	INICIOU QUIMIOTERAPIA COM DOXORRUBICINA
	02.09.2008	
	27.06.2008	INICIOU QUIMIOTERAPIA COM METILPREDNISOLONA
	30.12.2008	INICIOU QUIMIOTERAPIA COM FIROCOXIB
	17.01.2008	
	04.07.2008	

Legenda: ESQ – Esquerda; DRT – Direita; SMDS – Sem Maneira De Saber; OVH – Ovariohisterectomia; T1 – Primeira glândula mamária torácica; T2 – Segunda glândula mamária torácica; I1 – Glândula mamária inguinal; A2 – Segunda glândula mamária abdominal.